

Struktur und Reaktivität ausgewählter chiraler N-Acylaminohydroperoxide und –peroxide

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chem. Haiko Blumenthal

geboren am 21. Februar 1976 in Berlin

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Marksches

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

Prof. Dr. rer. nat. habil. Lutz-Helmut Schön

Gutachter:

1. Prof. Dr. J. Liebscher

2. Prof. Dr. R. Beckert

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2008

Abstract deutsch

Ausgangspunkte der vorliegenden Arbeit waren stereoselektive Synthesen von Reissert-analogen N-Acylaminohydroperoxiden über chirale N-Acylisochinoliniumsalze. Edukte waren Isochinolin(derivaten), Menthylchloroformiat und Wasserstoffperoxid. Es galt die Konfiguration der erhaltenen Produkte zu beweisen und deren Sauerstoffübertragungspotential zu erforschen. Ein zweites Ziel dieser Arbeit war es, von bekannten Diketopiperazinhydroperoxiden ebenfalls das Sauerstoffübertragungspotential zu überprüfen, weil sie die gleiche N-Acylaminohydroperoxidstruktur aufweisen aber bisher wenig untersucht wurden. Es gelang durch NMR-Untersuchungen und Vergleich mit ähnlichen Reaktionen die Annahme eines stereoselektiven Verlaufes zu widerlegen. Weiterhin wurde gezeigt, dass anstelle von Hydroperoxiden Peroxide vorliegen. Es konnte eine in situ Methode entwickelt werden, um mit dem vorgegebenen Substanzen unter Zusatz eines Metallkatalysators wie Vanadium(V)triisopropylat und Titan(IV)tetraisopropylat eine Sauerstoffübertragung auf Methylphenylsulfid zu erzielen. In Abhängigkeit der eingesetzten Isochinolinderivate gelang eine kinetische Racematspaltung, so dass eine stereoselektive Sulfoxidation möglich wurde. Das günstigste Ergebnis betrug 51 % Sulfoxid bei 73 % Enantiomerenüberschuss. Mit einem bekannten Diketopiperazinhydroperoxid konnte Methylphenylsulfid direkt in 62 % Sulfoxid mit 32 % Enantiomerenüberschuss überführt werden. Dies sind die ersten erfolgreichen stereoselektiven Sulfoxidationen mit N-Acylaminohydroperoxiden.

stereoselektive Synthese, Peroxide, Isochinolin, Reissert-Reaktion, Sulfoxidation, kinetische Racematspaltung

Abstract englisch

Starting points of the present work were stereoselective syntheses of Reissert analogous N-acylaminohydroperoxides derived from chiral N-acylisoquinoliniumsalts. Starting materials were isoquinoline (and derivatives), menthylchloroformate and hydrogen peroxide. It was a matter of proving the configuration of the preserved products and of investigating the oxygen transfer potential. The second purpose of this work was to check the oxygen transfer potential of known diketopiperazinehydroperoxides likewise because they show the same N-acylaminohydroperoxide structure, however, up to now they were only examined scarcely. One succeeded by NMR investigations and comparison with similar reactions in disproving the acceptance of a stereoselective course. Furthermore it was shown that there are peroxides instead of hydroperoxides. We developed an in situ method to achieve with the given substances under addition of a metal catalyst like vanadium(V)triisopropylate and titanium(IV)tetraisopropylate an oxygen transfer to methylphenylsulfide. In dependence of the used isoquinoline derivatives a kinetic resolution was observed, so that a stereoselective sulfoxidation became possible. The most favorable result amounted to 51% sulfoxide with 73% enantiomeric excess. With a known diketopiperazinehydroperoxide methylphenylsulfide could be directly transferred into 62% sulfoxide with 32% enantiomeric excess. These are the first successful stereoselective sulfoxidations with chiral N-acylaminohydroperoxides.

stereoselective synthesis, peroxides, isoquinoline, Reissert-reaction, sulfoxidation, kinetic resolution

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Januar 2004 bis Oktober 2008 unter der Anleitung von Prof. Dr. J. Liebscher am Institut für Organische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin.

Es liegt mir sehr nahe, denjenigen Menschen zu danken, die es mir erst ermöglicht haben, diese Doktorarbeit anzufertigen und massgeblich zum Gelingen beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei **Herrn Prof. Dr. J. Liebscher** für die Betreuung meiner Doktorarbeit, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit sowie für die Anregungen und die Bereitschaft zur Diskussion der Ergebnisse und Probleme. Die intensive Betreuung und Unterstützung halfen sehr, die vorliegende Arbeit zu vollenden.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe **Liebscher**, die mich in angenehmer Arbeitsatmosphäre und mit moralischer Unterstützung durch den Laboralltag begleitet haben. Namentlich seien besonders **Dr. Hans-Jürgen Hamann, Dr. Joachim Leistner, Dr. Michael Pätzelt, Karola Brosche** und **Bärbel Brauer** erwähnt. Besonders bedanken möchte ich mich bei **Christoph Bender, Sebastian Karsten, Oliver Kaczmarek, Alexander Bunge, Nicolai Brodersen** für die sehr gute Zusammenarbeit während der gesamten Laborzeit.

Des weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Humboldt-Universität für die Aufnahme von NMR-Spektren und Massenspektren bedanken.

Meinen **Eltern** danke ich für das Vertrauen und für ihre liebevolle und auch finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums, ohne die meine Arbeit und Ausbildung kaum möglich gewesen wäre. Danke für Alles.

Mein weiterer persönlicher Dank geht an meine Geschwister und alle anderen Mitglieder der Familie, an alle lieben Menschen, die mich begleiten oder begleitet haben und an alles Feurige.

*Das schönste Glück des denkenden Menschen ist,
das Erforschliche erforscht zu haben
und das Unerforschliche ruhig zu verehren*

J. W. von Goethe

Inhaltsverzeichnis

Abstract deutsch.....	2
Abstract englisch.....	3
Danksagung	4
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung und Problemstellung	10
1.1 Hydroperoxide und Peroxide	10
1.2 Stereoselektive Sauerstoffübertragungen auf Thioether und Alkene.....	11
1.2.1 Allgemeine Betrachtungen	11
1.2.2 Metallkomplexe mit chiralen Reagenzien in der asym. Oxidation von Sulfiden	13
1.2.3 Stereoselektiver Sauerstofftransfer mit H₂O₂ und einem Auxiliar	15
1.2.4 Enantioselektive biologische Sulfoxidierung[3]	16
1.3 Stereoselektiver Sauerstofftransfer mit optisch aktiven Hydroperoxiden	18
1.4 Sauerstofftransfer mit chiralen Oxaziridinen	20
1.5 Bekannte N-Acylaminohydroperoxide und -peroxide	23
2. Aufgabenstellung.....	30
3. Allgemeiner Teil.....	31
3.1 Isochinolin basierte Peroxide	31
3.1.1 Synthese und Struktur.....	31
3.1.1.1 NMR-Untersuchungen.....	33
3.1.1.2 Strukturuntersuchungen mit Methylhydroperoxid als Substituenten.....	38
3.1.1.3 VCD Untersuchungen und Versuche zur Spaltung eines Alkylisochinolinperoxides.	40
3.1.2 Untersuchungen zum Sauerstofftransfer durch N-Acylperoxidstrukturen	42
3.1.2.1 Allgemeine Betrachtungen	42
3.1.2.2 Versuche in Gegenwart von Vanadiumsäure-(V)-estern	43
3.1.2.3 Erfolgreiche Übertragung der Ergebnisse auf Ti(OiPr) ₄	49
3.1.2.4 Einfluss des Isochinolins	53
3.1.2.5 Einfluss von zugesetztem Methanol	55
3.1.2.6 Weitere Experimente zum Ablauf der Reaktion.....	57
3.1.2.7 Katalytische Versuche	58
3.1.2.8 Anwendung des Sauerstofftransfersystems auf Alkene.....	60

3.1.3	Isochinolin basierte Peroxide über Aminosäurefluoride	61
3.1.4	Diskussion der Ergebnisse mit Isochinolin basierten Peroxiden	62
3.2	Diketopiperazinhydroperoxide	66
3.2.1	Synthese	67
3.2.1.1	Synthese des cyclischen Dipeptides	67
3.2.1.2	Synthese der Diketopiperazinhydroperoxide	68
3.2.2	Sauerstofftransfer mit <i>cis</i> -Monodiketopiperazinhydroperoxid	69
3.2.2.1	Reaktionen des <i>cis</i> -Monodiketopiperazinhydroperoxids mit Thioethern	69
3.2.2.2	Reaktionen des <i>cis</i> -Monodiketopiperazinhydroperoxids mit Alkenen	74
3.2.2.3	Reaktionen des <i>cis</i> -Monodiketopiperazinhydroperoxids mit Naphthochinonen	78
3.2.3	Untersuchungen am Diketopiperazinhydroperoxid	83
3.2.3.1	NMR Zerfallsstudie	83
3.2.3.2	Problem der vielen Lewis Base Zentren	85
3.2.3.3	Ausblick	86
4.	Zusammenfassung.....	87
5.	Experimenteller Teil.....	93
5.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	93
5.2	Versuchsvorschriften.....	96
	Literaturverzeichnis	110
	Selbstständigkeitserklärung.....	117

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azobisisobutyronitril
Alk	Alkyl
Äq.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl
Asym.	asymmetrisch
Aux	Auxiliar
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bzw.	Beziehungsweise
Cbz, Z	Carboxybenzyl
CHP	Cumolhydroperoxid
CMO	Cyclohexanonmonooxygenasen
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
De	Diastereomerenüberschuss
DET	Diethyltartrat
DKP	Diketopiperazin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dv	Diastereomerenverhältnis
Ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoss-Ionisation, electron impact ionization
ESI	Elektrospray-Ionisation
Ev	Enantiomerenverhältnis
Fmoc	(Fluoren-9-yl)methoxycarbonyl
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
HPO	Hydroperoxid
HRMS	High Resolution Mass Spektroskopie
iPrOH	Iso-Propanol
KG	Kieselgel
Lit	Literatur
M	Metall
mCPBA	Meta-Chlorperoxobenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol

min	Minute(n)
MS	Molsieb
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie
Nu	Nucleophil
PG	Protective Group, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PO	Peroxid
Ppm	parts per million
R	Organischer Rest
R _f	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie / säulenchromatographisch
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid, t-BuOOH
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat, Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Tosyl, 4-Toluensulfonyl
u.a.	und andere / unter anderem
Übers.	Überschuss
UV	Ultraviolet
v. Chr.	vor Christi Geburt
VCD	Vibrational Circular Dichroism
Vers.	Versuch
VIS	Visible

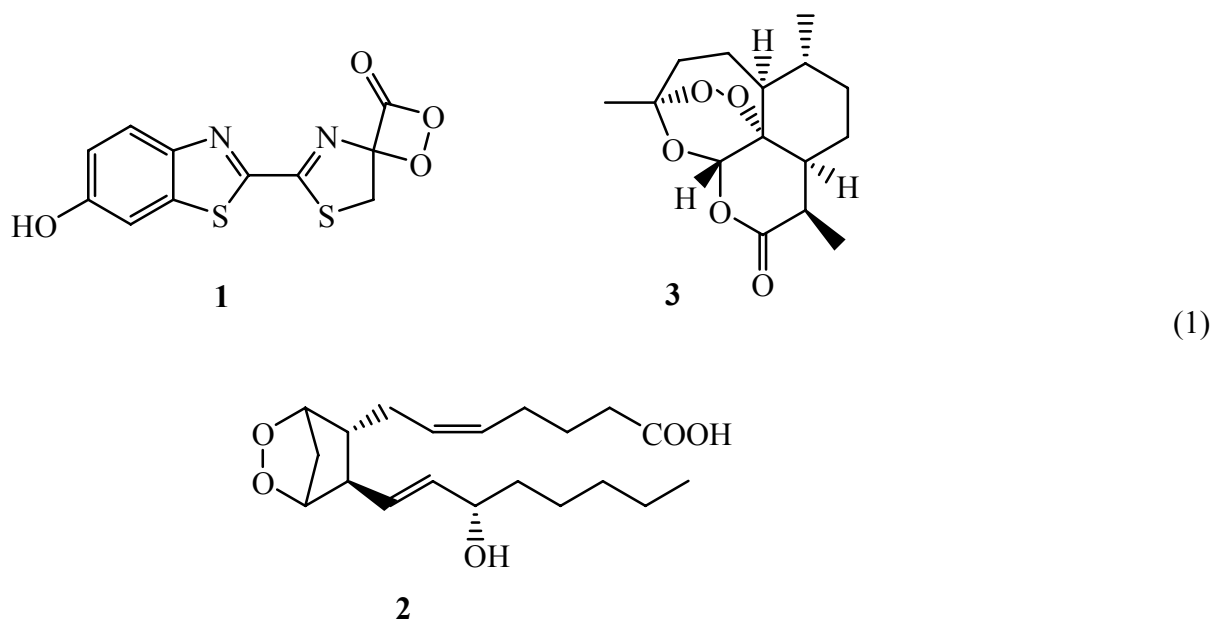
1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Hydroperoxide und Peroxide

Die Chemie organischer Peroxide, welche die Synthese, Charakterisierung und Umwandlung von Wasserstoffperoxid und Hydroperoxiden einschliesst, hat eine lange Geschichte. Zweifelsfrei ist sie ein wichtiges Feld der organischen Chemie mit ausgesprochen multidisziplinärem Charakter, der von biologischen Aspekten (oxidative Enzymreaktionen, Biolumineszenz), pharmazeutischen (Antimalariamedikamente) bis zu industriellen Anwendungen (Polymerisationsinitiatoren, Bleich- und Desinfektionsmittel) reicht. Die grosse Menge an Wasserstoffperoxid (ca. $1,5 \times 10^6$ Jahrestonnen) und Derivaten, die weltweit industriell hergestellt werden, zeigen klar die kommerzielle Wichtigkeit organischer Peroxidchemie. Die grundlegenden Arbeiten durch *Baeyer* gegen Ende des 19. Jahrhunderts reiften in bemerkenswerter Weise durch intensive Bemühungen von *Bartlett*, *Criegee*, *Hock*, *Kharash*, *Milas*, *Prileshajew*, *Rieche*, *Rüchardt*, *Schenck*, *Walling* und unzählige weitere. Die *Baeyer-Villiger*-Oxidation von Aldehyden und Ketonen zu Carbonsäuren und Estern, die *Hock* Umlagerung von Hydroperoxiden (die industrielle Herstellung von Aceton und Phenol aus Cumenhydroperoxid), die *Prileshajew*-Epoxidation (1909) von Olefinen zu Epoxiden durch Persäuren und das Oxiranverfahren (Propen zu Propylenoxid durch tert-Butylhydroperoxid in Gegenwart eines Molybdänkatalysators) stellen beachtliche Beispiele für die Wichtigkeit und das Ausmass der organischen Peroxide für den synthetischen Chemiker dar. Als ein Höhepunkt muss der Erfolg der enantioselektiven *Sharpless*-Epoxidation von Allylalkoholen zu optisch aktiven Epoxialkoholen durch Ti(OR)_4 -katalysierte Reaktion mit tert-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Diethyltartrat als chiralem Hilfsstoff genannt werden.

Neben rein synthetischen Anwendungen rückte der Blickpunkt in den letzten Jahrzehnten auch auf biochemische Umwandlungen. Es ist bewiesen, dass im zellulären Abbau von organischen Stoffen durch enzymatische Autoxidation (Lipoxygenasen, Cytochrome P-450 Monooxygenasen, Prostaglandin Cyclooxygenasen, Luciferasen, usw.) peroxidische Zwischenstufen durchlaufen werden. Das bedeutet, wo immer freie Radikalchemie und Redoxprozesse (Einelektronentransfer) in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff auftreten, spielen organische Peroxide eine Rolle. Allerdings besteht dabei das Problem, die empfindlichen peroxidischen Zwischenstufen nachzuweisen oder gar zu isolieren. Bemerkenswerte Beispiele sind das α -Peroxylacton **1** des *Luciferins* des Glühwürmchens (*Lampyridae*), als aktive Substanz der Biolumineszenz, und das Endoperoxid **2** in der Prostaglandinchemie. Im Falle des *Qinghaosu* **3**, einem natürlichen Peroxid mit starker Antimalaria-Aktivität, war die Natur grosszügiger, da die Substanz

ausreichend stabil gegenüber der Isolierung aus der chinesischen Arzneipflanze *Artemisia annua* ist. Eine grosse Anzahl weiterer natürlicher Peroxide könnte genannt werden und zweifellos harren noch unzählige der Entdeckung.[1]



1.2 Stereoselektive Sauerstoffübertragungen auf Thioether und Alkene

1.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Eine generelle Anwendungsmöglichkeit für verschiedenste Arten peroxidischer Strukturen insbesondere aber Hydroperoxide besteht in der Übertragung von Sauerstoff auf andere Moleküle wie Thioether bzw. verschiedene in möglichst stereoselektiver Weise.

Zu Beginn der 1980er Jahre wurde die Eigenschaft chiraler Sulfoxide gefunden, wichtige asymmetrische Umwandlungen zu ermöglichen. Die vergangenen Jahrzehnte zeugen nun von einer exponentiellen Nutzung dieser chiralen Hilfsstoffe in der asymmetrischen Synthese, was die Stellung der chiralen Sulfoxide als eine der besten und vielseitigsten stereodirigierenden Substanzklassen für C-C und C-X Knüpfungsreaktionen festigt. Es gibt drei wichtige Gründe hierfür.

1. Die hohe optische Stabilität.
2. Die Effizienz als Überträger der chiralen Information.
3. Der meist gute Zugang zu beiden Enantiomeren.

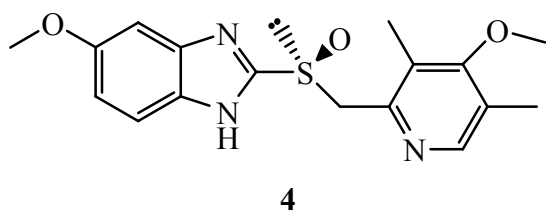
Zu 1.: Die thermische Stereomutation der Sulfoxide tritt erst ab ca. 200 °C in merklichem Masse auf. Es gibt davon nur wenige Ausnahmen wie z.B. Benzyl- und Allylsulfoxide, die schon bei ca. 140 °C bzw. 60 °C racemisieren.

Zu 2.: Die grossen stereoelektronischen Unterschiede zwischen den Substituenten am Schwefelatom – das freie Elektronenpaar, das Sauerstoffatom und die beiden organischen Reste (zwei Alkyl- oder Arylgruppen) – erlauben die Generierung einer wohldefinierten chiralen Umgebung am Schwefelatom. Zusätzlich gestattet die polarisierte S-O Bindung die Koordination von Lewis Säuren und Übergangsmetallen am Schwefel- und am Sauerstoffatom. Dies führt zu überaus starren und geordneten Übergangszustandsgeometrien, die eine effektive Übertragung der chiralen Information auf die α , β oder weiter entfernte Positionen erlauben.[2]

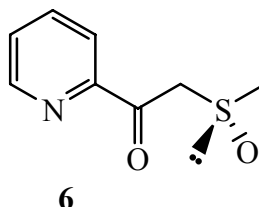
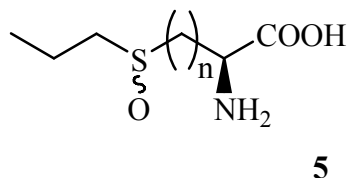
Zu 3.: Die Synthese chiraler nicht racemischer Sulfoxide mit hoher Enantiomerenreinheit war Gegenstand andauernden Interesses in den letzten Dekaden. Ein wirklicher Durchbruch bei der Synthese chiraler Sulfoxide konnte erzielt werden, als zu Beginn der 1990er Jahre zahlreiche neue Methoden entwickelt wurden. Diese erlaubten den Zugriff auf eine grosse Anzahl Sulfoxide mit verschiedenen sterischen und stereoelektronischen Eigenschaften, generell in beiden enantiomeren Formen.

Ausserdem haben zahlreiche biologisch wichtige Moleküle eine chirale Sulfoxidgruppe in ihrer Struktur und folglich existiert jeweils ein Enantiomerenpaar mit unterschiedlichen stereochemisch bedingten Metabolismen und unterschiedlicher Enzymblockade. Nach aktuellen Gesetzen über neue Wirkstoffe mit chiralen Zentren, müssen beide Enantiomere von pharmazeutisch interessanten chiralen Sulfoxiden hergestellt und ihre biologische Aktivität bestimmt werden.

Beispielsweise ist einer der am meisten verkauften Wirkstoffe (6,2 Milliarden US Dollar) im Jahre 2006 das chirale Sulfoxid *Omeprazole* **4** (*Astra Zeneca*), das als der führende Magenprotonenpumpeninhibitor gegen Magengeschwüre verwendet wird. Als Konsequenz daraus haben viele andere pharmazeutische Unternehmen ihre eigenen Magensäureblockierer basierend auf dem Grundgerüst von *Omeprazole* entwickelt, welche teilweise ebenfalls in klinischer Anwendung sind. Von all den anderen biologisch aktiven Sulfoxiden sollen noch die Aminosäuresulfoxide von Typ **5** genannt werden, welche als Vorstufe für Aromen dienen, regulatorische Eigenschaften auf den Cholesterol-Katabolismus haben und auch antibiotische Eigenschaften besitzen. Auch der Blocker der Harnsäurebiosynthese *BOF-4272* und der Immunsuppressor *Oxisurane* **6** sollen erwähnt werden.[3]



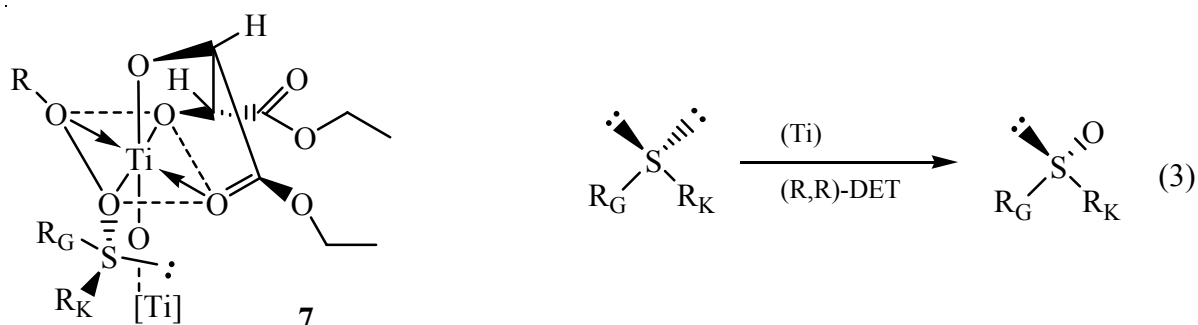
(2)



1.2.2 Metallkomplexe mit chiralen Reagenzien in der asym. Oxidation von Sulfiden

Die ersten Beispiele asymmetrischer Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden, katalysiert durch Metallkomplexe, wurden unabhängig von zwei Arbeitskreisen veröffentlicht.[4,5] Die verwendeten Oxidationssysteme wurden von der *Sharpless* Epoxidation von Allylalkoholen abgeleitet. Diese umfasste Titan-tetraisopropylat ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$), optisch aktives Diethyltartrat (DET) und äquimolar *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Oxidationsmittel. Allerdings versagte die direkte Übernahme dieser Bedingungen und ergab nur racemische Sulfoxide. Erst die Beimengung eines Äquivalentes Wassers und Verwendung zweier Äquivalente DET durch *Kagan*, bzw. der vierfache Überschuss an DET gegenüber $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ durch *Modena* ergaben Systeme, die es erlaubten, Sulfoxide in hoher Enantiomerenreinheit herzustellen. Jedoch waren beide veränderten Systeme nicht mehr in der Lage, Allylalkohole enantioselektiv zu epoxidieren. In der Regel wurde $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ äquimolar zum Sulfid eingesetzt und unter inerten Bedingungen gearbeitet. In der Folgezeit versuchte man zu katalytischen Bedingungen zu kommen. Die besten Ergebnisse erzielte *Kagans* Gruppe unter Einsatz von Cumolhydroperoxid (CHP) anstelle von TBHP und Zusatz von Molsieb, das erlaubte, den Titankomplex ohne markante Einbussen an Enantioselektivität bis auf 0,2 Äquivalente herabzusetzen. Das Molsieb als Feuchtigkeitsfänger erlaubt den Wassergehalt besser zu kontrollieren. Obwohl der genaue Mechanismus der enantioselektiven Sulfidoxidation mit dem durch Wasser veränderten *Sharpless* Katalysator immer noch nicht bekannt ist, erlaubt die sehr gute Übereinstimmung zwischen der absoluten Konfiguration des DET und des gebildeten Sulfoxides die Annahme, dass die katalytisch aktive Spezies ein Dimer **7** mit zwei Titanatomen verbunden über eine η -oxo Brücke ist. Folglich ist

die Annäherung des Sulfides bestimmt durch die wirksame Unterscheidung zwischen dem grossen (R_G) und dem kleineren Substituenten (R_K) am Schwefelatom (Schema 3).



Die Beobachtung, dass Modenas System bei Molsiebzugabe racemische Sulfoxide hervorbrachte, lässt den Schluss zu, dass gleiche Spezies beteiligt sind und das Mehr an Tartrat eine nicht kontrollierte Menge Wasser einbrachte.

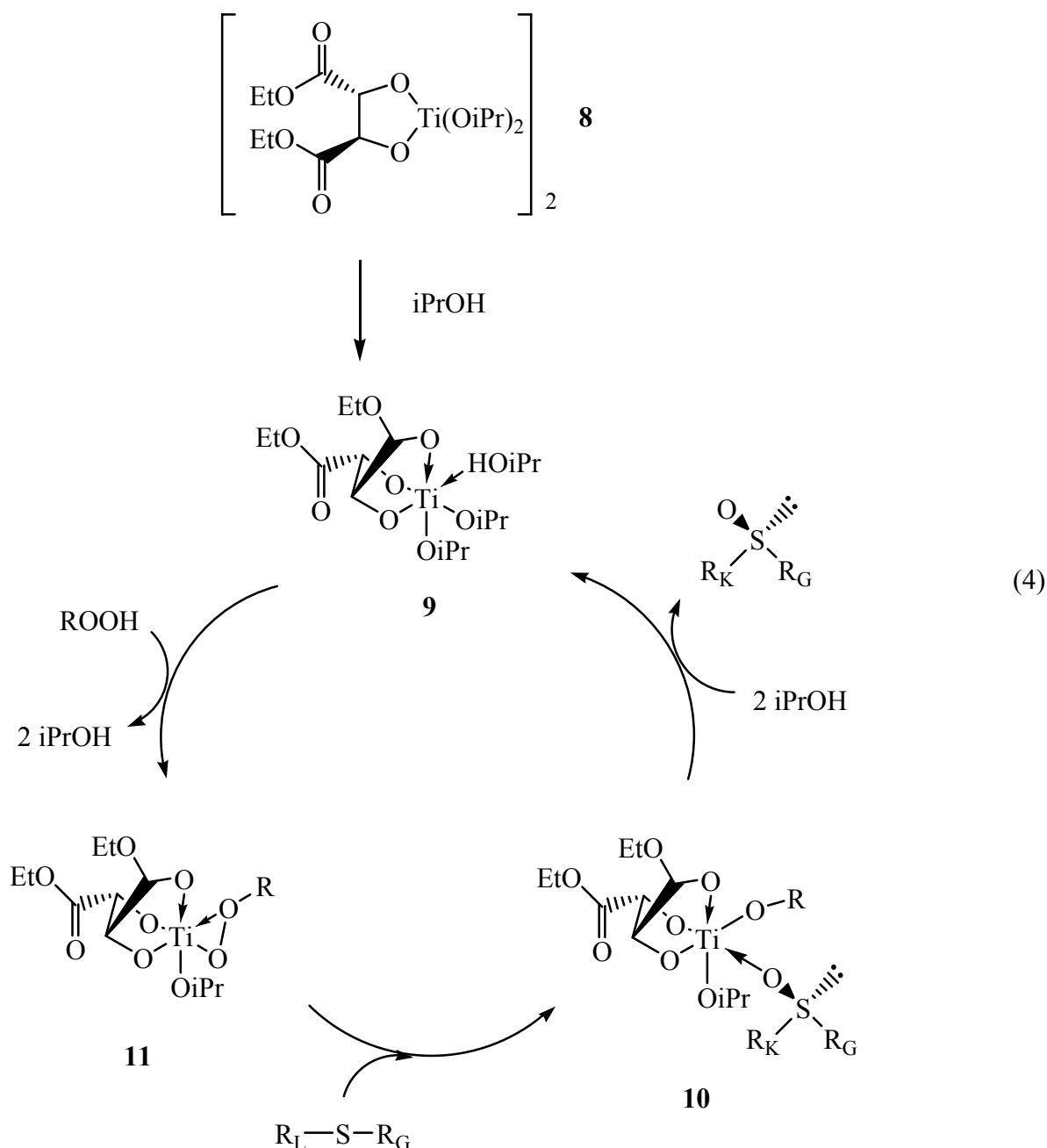
Weitere Verbesserungen des katalytischen Prozesses wurden kürzlich erreicht. In systematischen Studien zum Titaniumalkoxid, 2-Propanol (i-PrOH) und Molsieb konnte eine Katalysatorkonzentration von 10 mol % erreicht werden. Dieser Katalysator hat die neue Zusammensetzung $Ti(OiPr)_4$ / (R,R)-DET / i-PrOH (1 : 4 : 4) in Gegenwart von 4-Å MS, was als Kombination des *Kagan* und des *Modena* Systems betrachtet werden kann.

Bei dem angenommenen Mechanismus (Schema 4) zur Sulfidoxidierung mit dem neuen System, ist die aktive Spezies der monomere Titankomplex **9** mit einem einfachen Isopropylatrest anstelle der η -oxo Gruppe beim Ursprünglichen. Der monomere Komplex **11** bildet sich aus **9**, das wiederum aus der dimeren Titanverbindung **8** durch iPrOH entsteht. Der Alkohol hat ausserdem den begünstigenden Effekt, das entstandene Sulfoxid in **10** zu ersetzen. Wodurch sich der katalytische Zyklus schliesst.[3,6]

Es ist wichtig anzumerken, dass anfangs bei *Kagan* wie auch bei *Modena* die Ausbeuten von 21 % bis 99 % und die Enantiomerenüberschüsse von 4 % bis 91 % selbst bei einfachen Modellsubstraten sehr schwankten.[7,8] Teilweise wurden bei auf gleicher Weise durchgeführten Ansätzen von Mal zu Mal Differenzen von bis zu 48 % ee beobachtet. Dies demonstriert die Empfindlichkeit derartiger Reaktionen gegenüber äusseren Einflüssen.

Neben diesen Systemen wurden auch andere erprobt. Am bekanntesten wurden jene mit BINOL als chiralem Hilfsstoff von *Uemura*, das teilweise auch die kinetische Racematspaltung fördert (s.u.) und ähnliche.[9,10,11,12]

Einen guten allgemeinen Überblick zu dieser Thematik geben *Volcho et al.*[13]



1.2.3 Stereoselektiver Sauerstofftransfer mit H_2O_2 und einem Auxiliar

Das Erstrebenswerteste für eine asymmetrische Sauerstoffübertragung ist neben der Anwendung von molekularem Sauerstoff die Verwendung von Wasserstoffperoxid. Es ist billig, leicht verfügbar und als Rest bleibt nur Wasser. Ein grosses Hindernis für den Einsatz ist jedoch, dass viele Übergangsmetalle der ersten Reihe sowie spätere Übergangsmetalle H_2O_2 leicht zersetzen können (Katalasereaktion). Zudem sind Komplexe der frühen Übergangsmetalle, z.B. Ti,

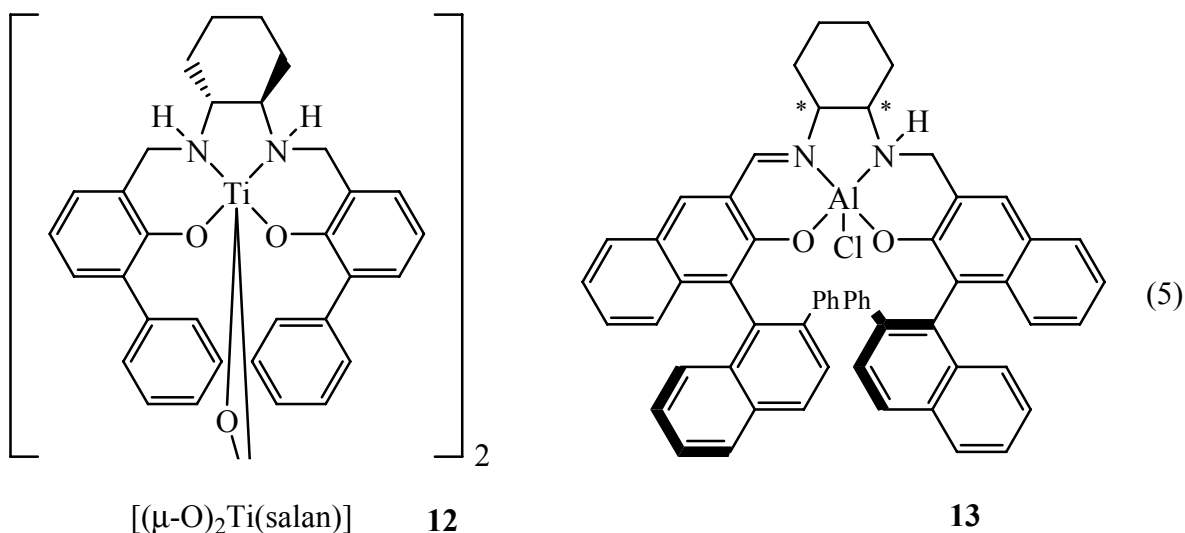
Mo, V, in Gegenwart von H_2O_2 und/oder Wasser oft instabil. Daher waren die Resultate mit chiralen Metallkatalysatoren in der Vergangenheit oft eher ungünstig. [14,15,16]

Alternative Methoden beruhen auf der Verwendung von Kaliumperoxomonosulfat („Oxone“), wie bei der Reaktion nach *Shi* und dem Einsatz von H_2O_2 in Gegenwart von Acetonitril (*Payne*-Reagenz), wobei sich Peroxyimidsäure bildet.[17,18,19]

2004 publizierte *Bolm* eine bemerkenswerte Methode, die über Eisen-Schiffbasenkomplexe mit wässrigem H_2O_2 teilweise hohe Enantioselektivitäten in der Sulfidoxidation erreichen konnte, jedoch bei meist mässigem Umsatz.[20]

Neueste Entwicklungen bei der asymmetrischen Epoxidierung beruhen z.B. auf Titan-salan-Komplexen **12**, wie in einer kurzen Übersicht von *Arends* gezeigt.[21] Mit ihnen gelangen gute bis sehr gute Ausbeuten und hohe Enantiomerenüberschüsse bei unfunktionalisierten Alkenen.

Erst kürzlich veröffentlichte *Katsuki* eine Arbeit zur asymmetrischen Oxidation von Sulfiden mit wässrigem H_2O_2 in Gegenwart von Aluminium-salalen-Komplexen **13**. Es wurden stets Ausbeuten von ca. 80 % bei sehr hoher Enantiomerenreinheit erhalten.[22]



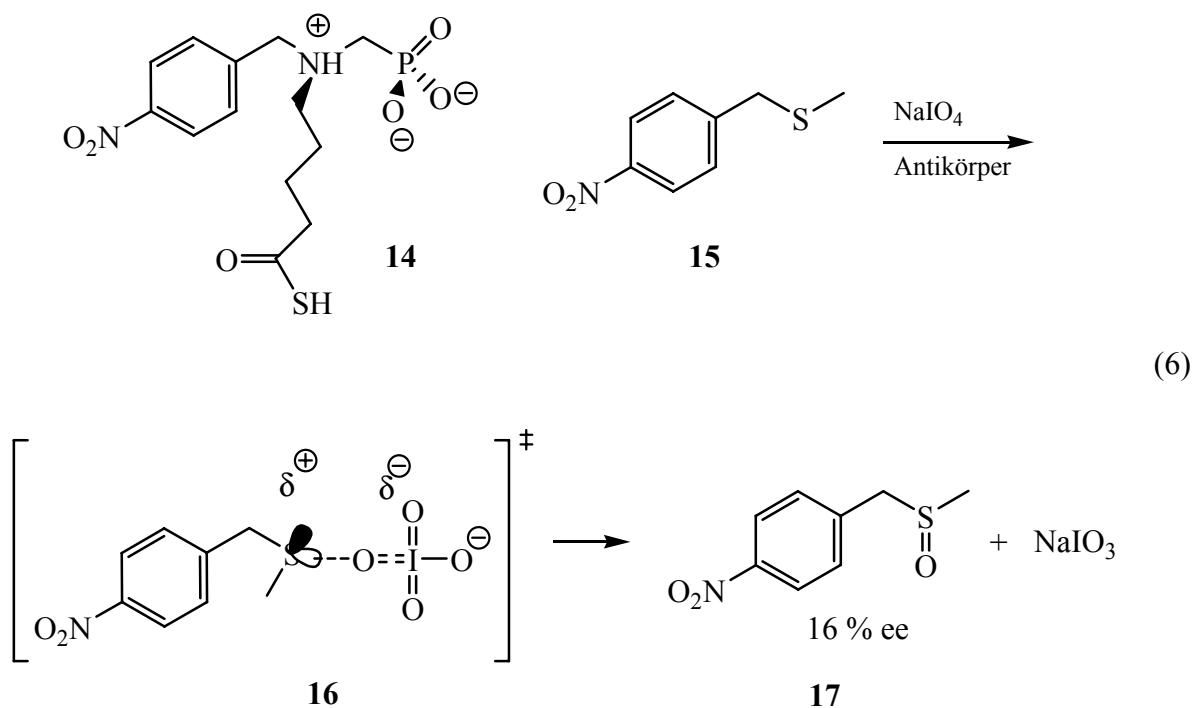
1.2.4 Enantioselektive biologische Sulfoxidierung[3]

Es gibt drei Hauptansätze, um auf biologischem Wege enantioselektiv Sulfide zu oxidieren. Isolierte Enzyme, seit kurzem auch gentechnisch optimierte, wie Cyclohexanonmonooxygena-

sen (CMO) und Peroxidasen, speziell z.B. Meerrettichperoxidase wurden erfolgreich eingesetzt.[23] Bei Peroxidasen kann H_2O_2 als Oxidant eingesetzt werden und bei den CMO gelang es, NADPH katalytisch zu verwenden, wenn Glukose-6-phosphat und Glukose-6-phosphatdehydrogenase zur Regenerierung verwendet werden.

Demgegenüber steht die Anwendung ganzer Zellen. Enzyme müssen nicht isoliert werden und keine Kofaktoren bereitgestellt werden. Auch wenn die Enantioselektivitäten meist schlechter sind, so ist dies der bessere Weg im präparativem Massstab. Für Sulfoxidationen eignen sich hauptsächlich Pilze und Bakterien selten Hefen.

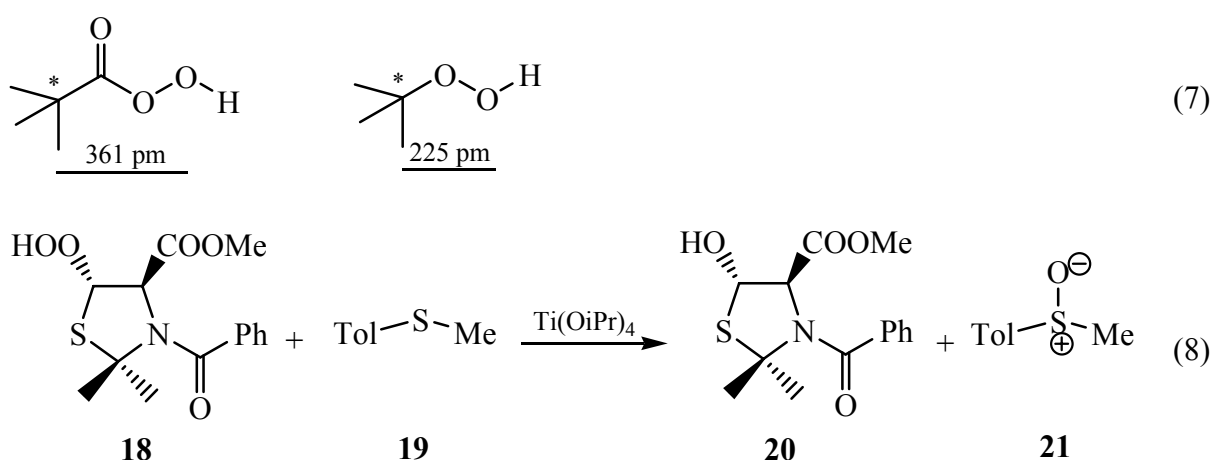
Als dritter Ansatz wurden Antikörper untersucht. Bisher gibt es hierzu nur sehr wenig Arbeiten. So konnte beispielsweise gegen das Aminophosphonsäure-Hapten ein Antikörper erhalten werden. Weil dieser bei physiologischem pH-Wert ein protoniertes Amin enthält, erwartete man, dass er die anfängliche positive Ladung am Schwefelatom im Übergangszustand stabilisieren kann. Tatsächlich gelang eine hohe Beschleunigung der Oxidation mit Periodat, jedoch blieben die Enantiomerenüberschüsse gering (Schema 6).



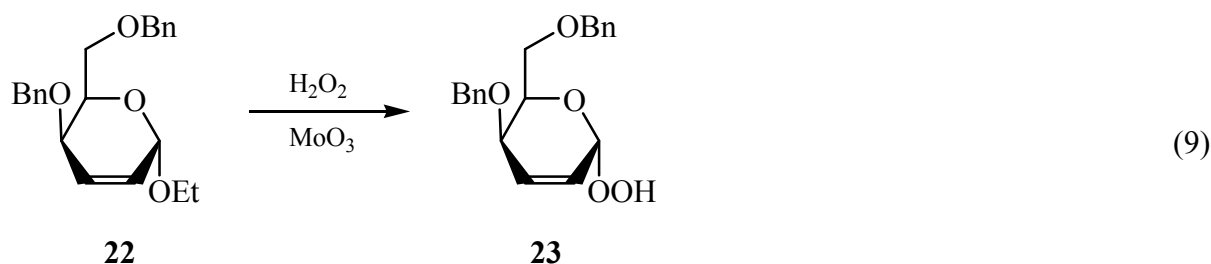
Die biologischen Methoden bieten vor allem für die Industrie sinnvolle Alternativen. Als allgemeine Methode sind sie aber nicht zu sehen, weil der stereochemische Ausgang, wie auch der Umsatz zu sehr strukturabhängig sind.

1.3 Stereoselektiver Sauerstofftransfer mit optisch aktiven Hydroperoxiden

Ando konnte 1985 mit optisch aktiven Hydroperoxiden geringe Enantiomerenüberschüsse bei der Sulfoxidierung erzielen. Nach vorangegangenen Experimenten mit Persäuren ging er zu Hydroperoxiden über, weil sich bei diesen das asymmetrische Zentrum näher am zu übertragenden Sauerstoffatom befindet (7) und somit einen stärkeren Einfluss ausüben sollte.[24,25] Er verwendete stöchiometrische Mengen von **18**, welches durch Oxidation mit Singulett-Sauerstoff erhalten worden war und konnte mit $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ aus Methyl-*p*-tolylsulfid **21** das Sulfoxid in 84 % mit 10 % ee erhalten, wobei **20** gebildet wurde (8).[26]



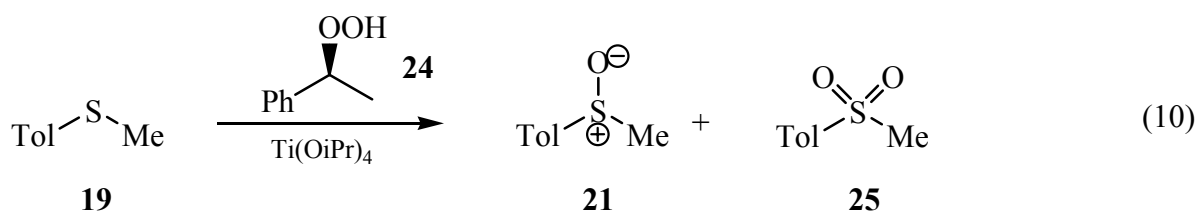
Ebenfalls mit optisch aktiven Hydroperoxiden konnten *Chmielewski*, *Hamann* und *Adam* stereoselektiv Sauerstoff übertragen.[27] *Chmielewski* und *Hamann* verwendete u.a. verschiedene Zuckerderivate wie z.B. **23**, das aus **22** und H_2O_2 erhalten wurde und oxidierte mit diesen unter Zusatz verschiedener Metallkatalysatoren ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, $\text{VO}(\text{acac})_2$) Allylalkohole und Sulfide. Dabei zeigte sich, dass die Ergebnisse sehr substratabhängig sind. Bei der Epoxidierung trat nicht nur eine starke Verschlechterung der Enantioselektivität auf, sondern sogar eine Umkehr und bei den Arylmethylsulfiden bewirkte die Anwesenheit einer *para* ständigen Methylgruppe eine Verschlechterung der Selektivität.[28,29,30]



Tab. 1: Sauerstoffübertragung mit Zuckerderivat **22**.

Substrat	ee % Ti(OiPr) ₄	Konfig	ee % VO(acac) ₂	Konfig
2-Methyl-2-buten-1-ol	50	(+)-(R)	50	(+)-(R)
2-Methyl-3-buten-2-ol	12	(-)-(S)	27	(-)-(S)
Methylphenylsulfid	20	(+)-(R)	-	-
Methyl- <i>p</i> -tolylsulfid	12	(+)-(R)	-	-

1998 beschrieben *Adam et al.* die asymmetrische Sauerstoffübertragung mit dem optisch aktiven sekundären Hydroperoxid **24**.^[31] Dieses kann durch kinetische Racematspaltung mit Meerrettichperoxidase aus dem Enantiomergemisch in präparativem Massstab hergestellt werden.^[32] Anhand der Chemo- und der Enantioselektivität (Tab. 2) ist erkennbar, wie in Abhängigkeit der eingesetzten Menge an Hydroperoxid mehr Überoxidation zum Sulfon auftritt, bemerkenswerterweise unter Erhöhung des ee des Sulfoxides. Dieses ist dadurch erklärbar, dass neben einer gewissen enantioselektiven Oxidation des Thioethers ein massgeblicher Anteil an nachfolgender kinetischer Racematspaltung vorliegt, also das eine gebildete Enantiomer des Sulfoxides bevorzugt zum Sulfon weiter oxidiert wird.

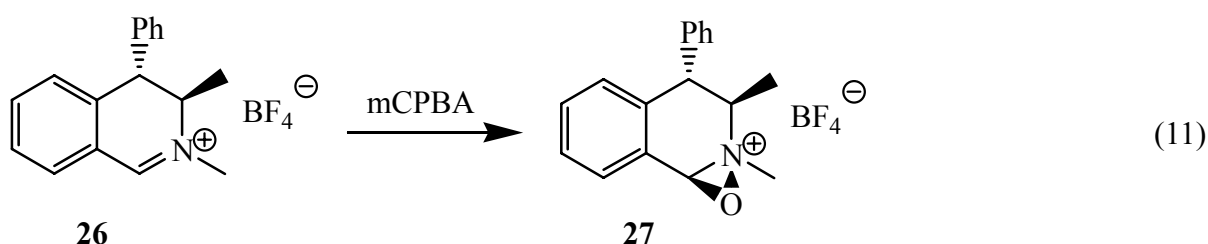


Tab. 2: Chemo- und Enantioselektivität der kinetischen Racematspaltung

Äq. 24	Lsm	t (h)	Umsatz %	Chemoselektivität 21 : 25	Enantioselektivität ee %
1,2	CH ₂ Cl ₂	4	95	79 : 21	20
1,5	CH ₂ Cl ₂	4	98	50 : 50	31
1,0	CCl ₄	3	64	36 : 64	52
1,2	CCl ₄	4	69	16 : 84	75
1,5	CCl ₄	5	88	20 : 80	71

1.4 Sauerstofftransfer mit chiralen Oxaziridinen

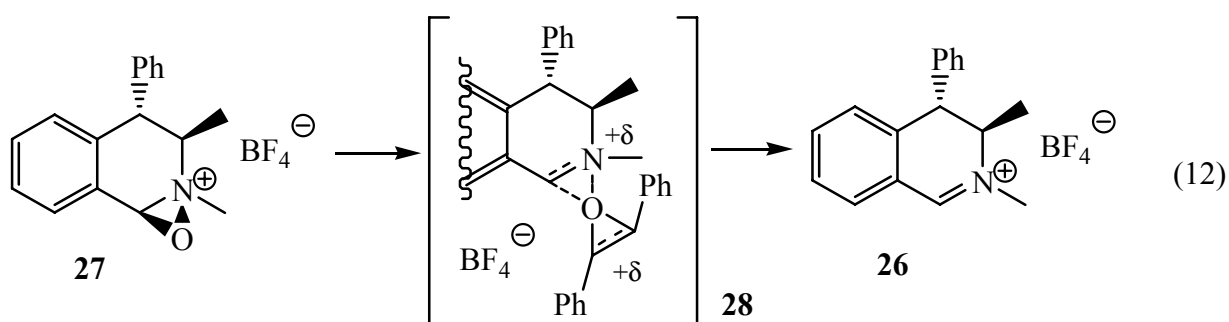
Im Jahre 1999 wurde aus der Gruppe von *Bohé* über chirale Oxaziridine bzw. Oxaziridiniumsalze berichtet, mit denen unfunktionalisierte Olefine und Sulfide stereoselektiv oxidiert wurden.[33,34,35] Die Epoxidation der Olefine wurde in Dichlormethan, anfangs mit stöchiometrischen Mengen des Oxaziridins **27** durchgeführt, welches aus Benzaldehyd und Norephidrin nach Oxidierung mit mCPBA erhalten wurde. Während die Umwandlung zu den entsprechenden Epoxiden hoch war, wurden nur relativ geringe Enantiomerenüberschüsse nach Aufarbeitung festgestellt.



Tab. 3: Epoxidationen durch Oxaziridine

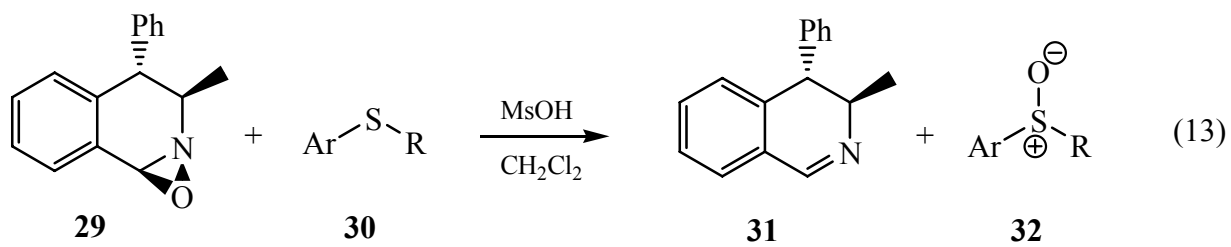
Substrat	stöchiometrisch		katalytisch	
	Ausbeute %	ee %	Ausbeute %	ee %
<i>trans</i> -Stilben	63	42	85	35
β -Methylstyren	50	23	75	22
Styren	10	12	-	-
1-Phenyl-cyclohexen	65	5	-	-

Die Epoxidationen, die zu besseren Selektivitäten führten, wurden mit katalytischen Mengen (5 mol %) des Iminiumsalses **26** und Kaliummonopersulfat („Oxone“) zur *in situ* Erzeugung des Oxaziridiniumsalses **27** durchgeführt. Unter diesen Bedingungen waren die Umsätze ebenfalls gut und die Enantioselektivität ähnlich. Durch Temperatur und Lösemittelvariation der stöchiometrischen Version konnte in Dichlormethan bei -32 °C und 48 h Reaktionszeit der Enantiomerenüberschuss auf 61 % bei mittelmässigen Ausbeuten gesteigert werden, jedoch wurde bei -78 °C die Reaktion vollständig eingefroren und in unpolaren aromatischen Lösemitteln wurde nur sehr unselektiver Umsatz festgestellt. Dies wurde von den Autoren auf einen kationischen Übergangszustand zurückgeführt.



Zur Sulfoxidierung wurde Oxaziridin **29** verwendet, welche wieder auf Ephidrin zurückgeführt wurde. Durch ein Äquivalent Methylsulfonsäure wurde die normale Empfindlichkeit der Oxaziridine gegenüber Nukleophilen maskiert, so dass sie nun, stöchiometrisch eingesetzt, in der Lage waren, verschiedene Thioether zu den Sulfoxiden zu oxidieren. In Tabelle 4 sind einige Ergebnisse aufgelistet, die zeigen, dass auch hier eine grosse Substratspezifität vorliegt. Es war nicht möglich über 44 % ee hinauszukommen. Die Sulfoxidierung von Methyl-4-tolylsulfid

konnte auch mit stöchiometrischen Mengen des Salzes **27** durchgeführt werden, aber ohne Verbesserung der Ausbeute und mit Verschlechterung des Enantiomerenüberschusses.

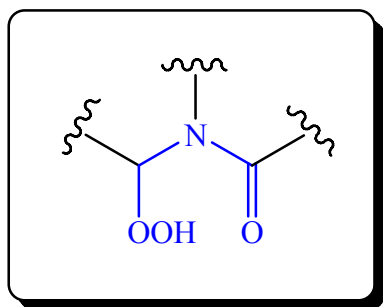


Tab. 4: Sauerstofftransfer von Oxaziridinen auf Sulfide

Ar 32	R 32	Ausbeute %	ee %
<i>p</i> -Tolyl	Me	64	44
<i>p</i> -Tolyl	iPr	48	25
<i>p</i> -Tolyl	tBu	82	7
Ph	Me	50	32
2-Me-Ph	Me	76	5

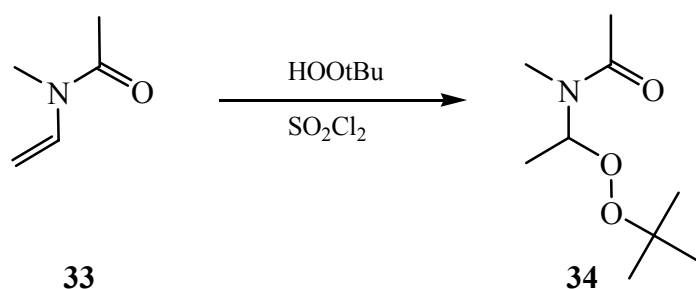
1.5 Bekannte N-Acylaminohydroperoxide und -peroxide

Eine Unterklasse der organischen Peroxide sind die von Alkaloiden abgeleiteten N-Acylaminoperoxide. In der Literatur sind die N-Acylaminoperoxide insbesondere enantiomerenrein nur sehr vereinzelt beschrieben.

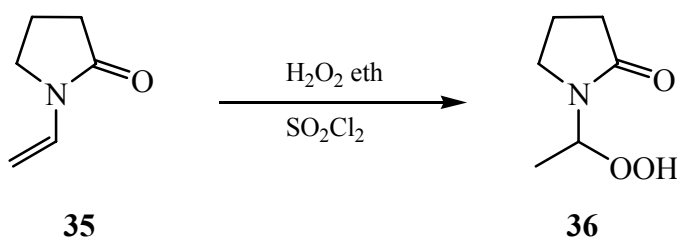


(14)

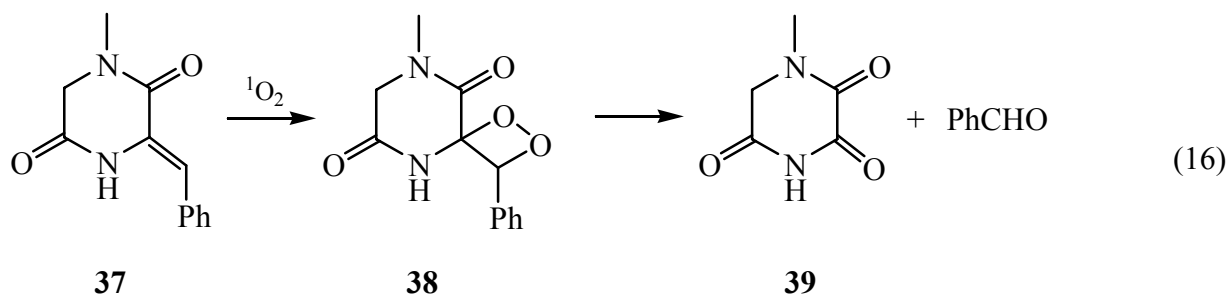
Im Rahmen der Untersuchung von Additionsreaktionen an C=C Doppelbindungen konnte *Leederer* aus N-Methyl-N-vinylacetamid **33** mit tert-Butylhydroperoxid und aus N-Vinylpyrrolidin-2-on **35** mit etherischer H₂O₂ Lösung jeweils in der Kälte in Gegenwart von anorganischen Säurechloriden, wie Sulfurylchlorid, die entsprechenden stabilen racemischen Peroxide herstellen (15).[36]



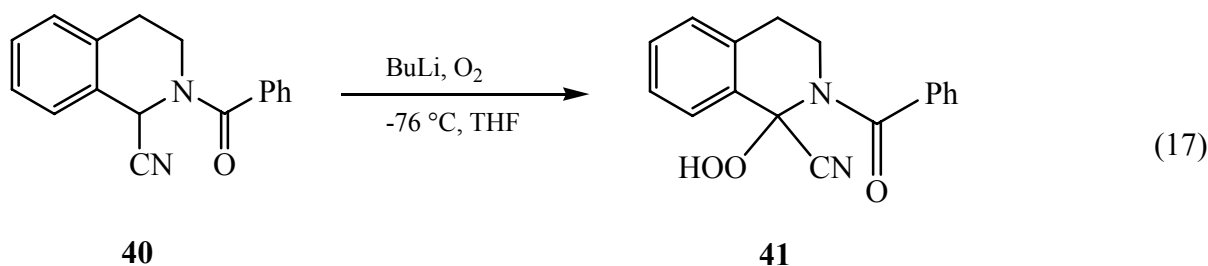
(15)



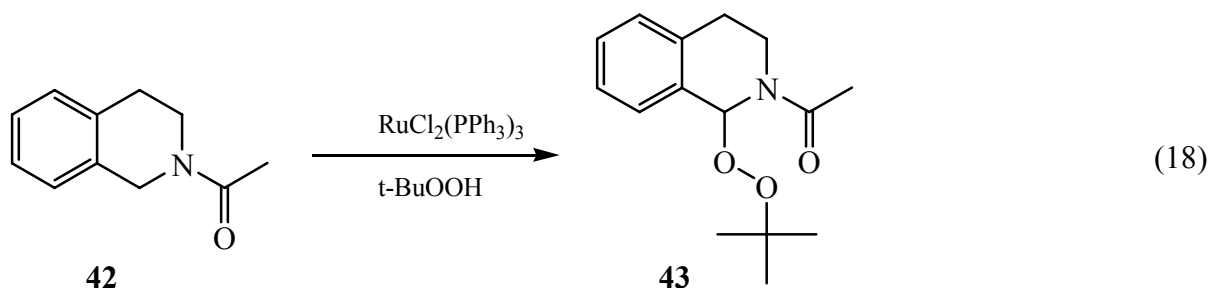
Im Zuge weiterer Untersuchungen zur *Gliotoxin* Biosynthese erhielt *Sammes* das Peroxid **38** als Nebenprodukt. Es wurde vermutet, dass es vorrangig als Zwischenprodukt bei der photochemischen Oxidation des Diketopiperazines **37** zum Triketopiperazin **39** auftritt, was durch die Benzaldehydbildung bekräftigt wird.[37,38]



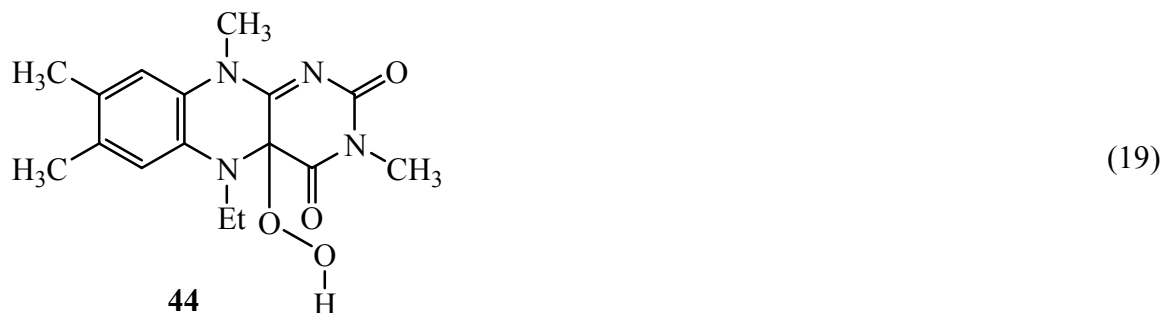
Rozwadowska fand bei Oxidationsexperimenten von Dihydro-Reissert-Verbindungen Peroxide als Intermediate und konnte durch Deprotonierung von Tetrahydro-Reissert-Verbindung **40** mit Butyllithium unter Sauerstoffatmosphäre **41** als wenig stabiles Racemat herstellen.[39]



Murahashi erhielt das racemische Peroxid **43** durch eine rutheniumkatalysierte Oxidation des Amides **42** selektiv in hoher Ausbeute.[40]

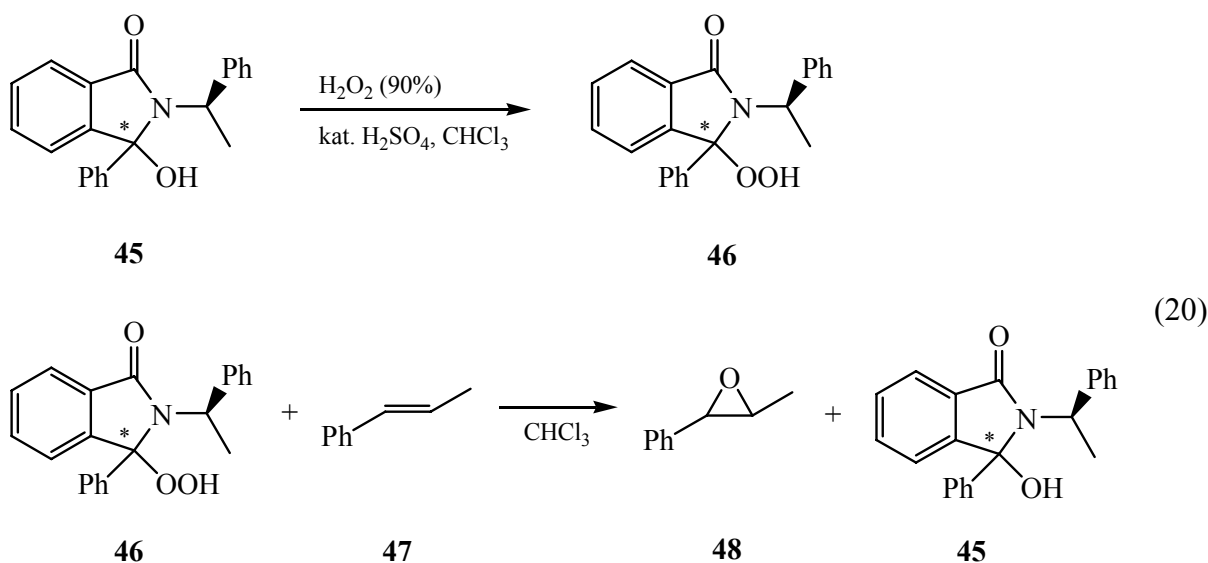


Ferner gibt es von der Firma Synthelabo ein Verfahren zur Herstellung von 1,2-Dihydroisochinolin aus Isochinolin, bei dem als Intermediat ebenfalls ein N-Acylaminoisochinolinperoxid vorliegt.[41] Untersuchungen von *Hamilton, Bruice, Miller* und *McCapra* zeigen das Auftreten von Flavinderivaten der Art **44** in Monooxygenasen und bei der bakteriellen Biolumineszens.[42,43,44,45,46]



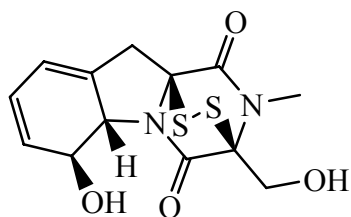
Die einzigen N-Acylaminohydroperoxide, von denen reine Stereoisomere erhalten wurden, sind die von *Rebek*, *Schmidt* und *Williams* beschriebenen.

Rebek erhielt ein Hydroperoxid **46**, durch sauer katalysierte Reaktion von racemischen Hydroxyisoindolinonderivaten **45** mit wässriger H_2O_2 Lösung (90 %) und chromatographischer Trennung der gebildeten Diastereomeren. Bei Sauerstoffübertragungsexperimenten auf *trans*- β -Methylstyren, konnten mit diesem Hydroperoxid **46** 28 % Epoxid **48** mit 6 % ee erhalten werden. [47,48,49]

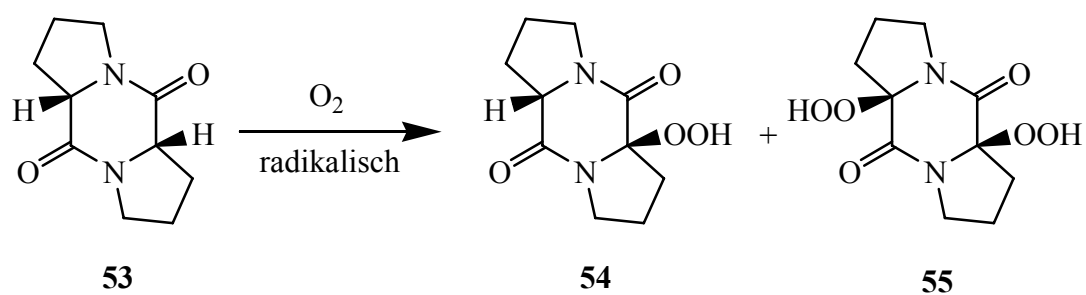
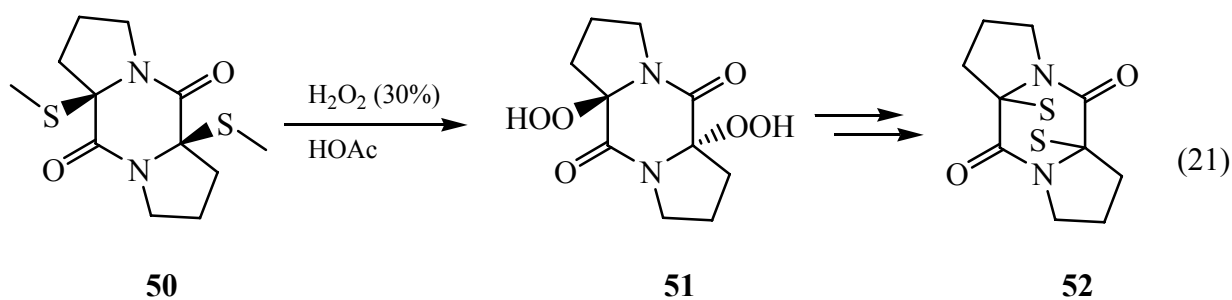


Im Rahmen von Untersuchungen zu Modellen von Epidithiodioxopiperazin Antibiotika, wie *Gliotoxin* **49**, welche als Pilzmetabolite gefunden werden, stellte *Schmidt* aus dem Thioether **50** mit H_2O_2 (30 %) in Eisessig das Hydroperoxid **51** her. Aus diesem lässt sich nach Reduzierung die Epidithioverbindung **52** gewinnen (21). Weiter zeigte sich, dass Dioxopiperazinderivate einer starken Autoxidation unterliegen. Dies konnte auch gezielt durchgeführt werden, indem *cyclo*-L-Prolyl-L-prolin mit Benzophenon als Sensibilisator photochemisch oder mit Radikalstartern im Dunkeln zu den entsprechenden Mono- und Bis-hydroperoxiden umgesetzt wurde.

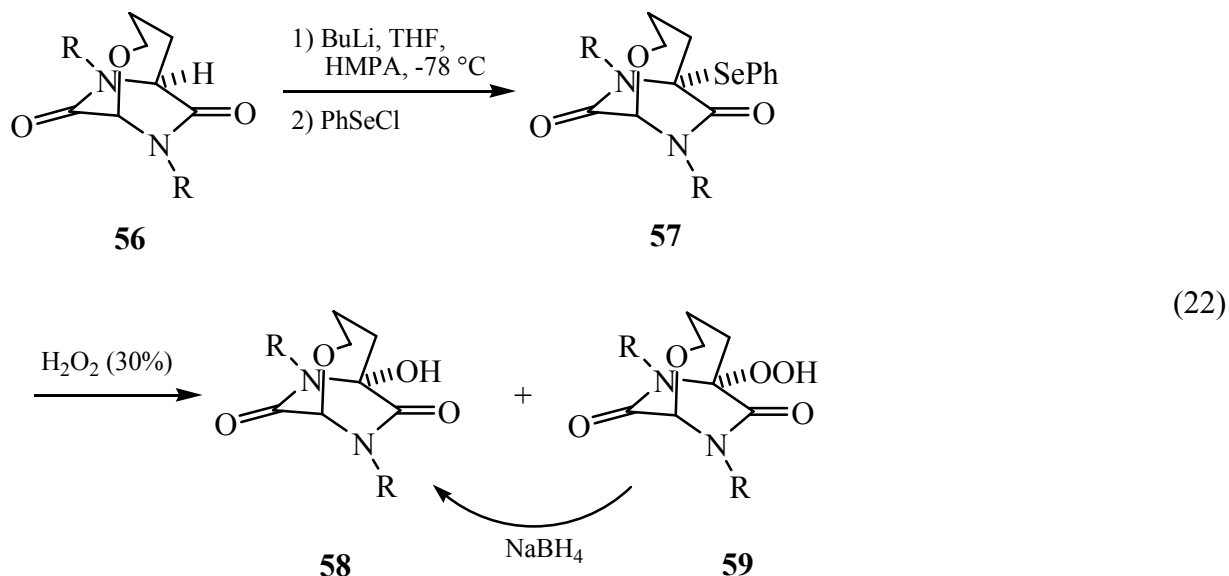
Einzelne Isomere konnten hierbei getrennt werden. Weitere Experimente mit diesen waren während unseren Arbeiten jedoch nicht bekannt.[50,51,52,53,54,55,56]



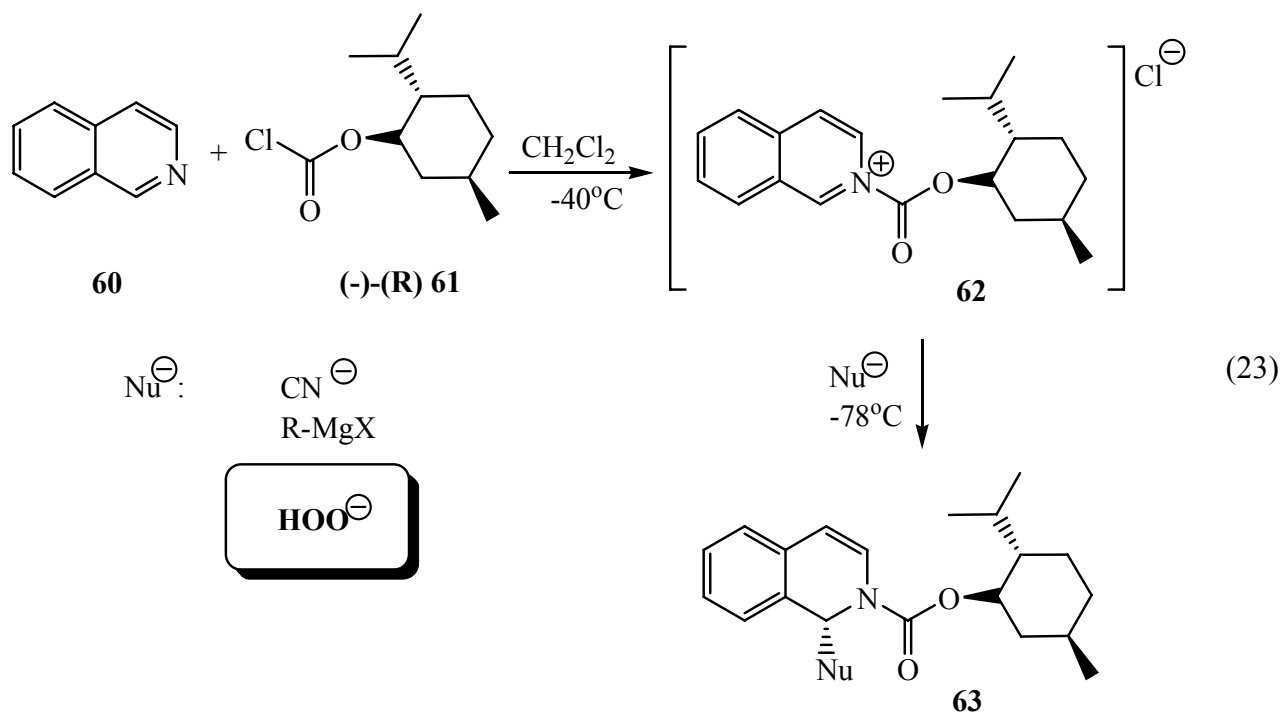
49



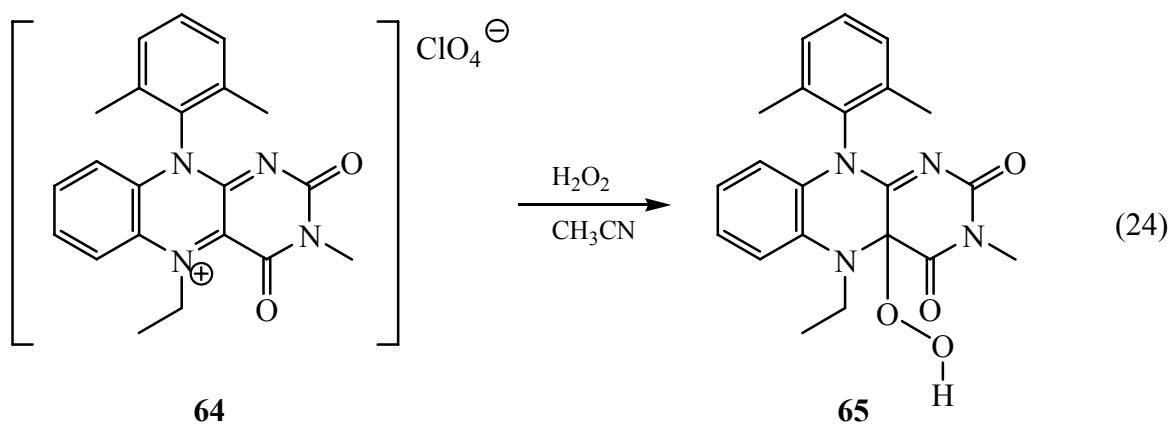
Bei Studien zur Totalsynthese des Antibiotikums *Bicyclomycin* konnte *Williams* nach Selenylierung des Brückenkopfprotonen an **56** das Phenylselenid **57** durch H_2O_2 (30 %) zu 36 % in den korrespondierenden Alkohol **58** überführen. Mitgebildete 41 % des Hydroperoxids **59** wurden nachträglich noch reduziert.[57]



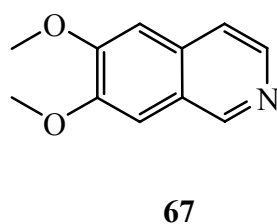
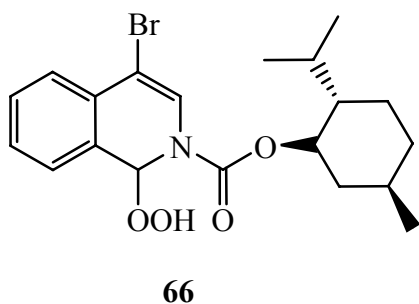
Eine klassische Möglichkeit, um Substituenten in α -Position zu Acylaminoverbindungen einzuführen, ist die *Reissert*-Reaktion von Isochinolinen mit Säurechloriden und Cyanid.[58] Ursprünglich zur Erzeugung von Aldehyden aus Carbonsäuren entwickelt, bietet sie jedoch auch die Möglichkeit, in der 1-Position von Isochinolinen ein neues Stereozentrum zu generieren. Bei Arbeiten zu auxiliargesteuerten stereoselektiven *Reissert*-Reaktionen wurde im Arbeitskreis *Liebscher* von *Sieck* beschrieben, dass sich Menthylchloroformiat **61** sehr gut eignet, mit Isochinolin **60** und Derivaten Iminiumsalze **62** zu bilden und sich diese mit weichen Nukleophilen hochdiastereoselektiv zu den *Reissert*-Verbindungen **63** umsetzen lassen (Schema 23). Als Nukleophile eignen sich neben dem bekannten Cyanid z.B. *Grignard*-Verbindungen und wie an einem Beispiel gezeigt erstaunlich gut auch Wasserstoffperoxid. Für das Proton am neugebildeten Stereozentrum in 1-Position wurden zwei unterschiedlich grosse NMR-Signale beobachtet. Bei einer Erwärmung der NMR-Probe liefen die Signale jedoch reversibel zu einem zusammen. Darum wurde geschlussfolgert, dass es sich um ein Diastereomer handelt, welches durch die Urethanstruktur Rotamere bildet.[59]



Für die Herstellung von α -stickstoffsubstituierten Hydroperoxiden aus Iminiumsalzen gibt es in der Literatur bisher nur ein Beispiel. *Miller et al.* beschrieben, dass die Umsetzung von Flaviniumperchlorat **64** mit Wasserstoffperoxid zum racemischen Hydroperoxid **65** führt, dessen Struktur allerdings nicht durch analytische Daten belegt wurde.[44,45]



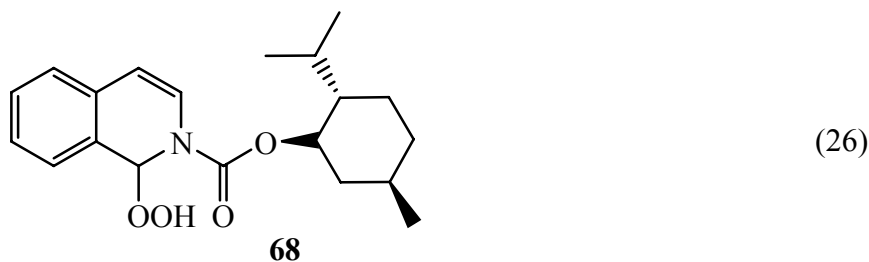
In unseren weiteren Arbeiten konnte die *Reissert*-analoge-Reaktion (23) mit H_2O_2 auf einige Isochinolinderivate ausgedehnt werden. Ein Bromsubstituent in 4-Position beeinträchtigt die Bildung der N-Acyliminiumsalzes nicht, sondern stabilisiert das Produkt **66** eher. Methoxygruppen im Benzolring von Isochinolinen erhöhen die Bildungsgeschwindigkeit der intermediären N-Acyliminiumsalze, was im Falle des 6,7-Dimethoxyisochinolins **67** dazu führt, dass während der wässrigen Aufarbeitung die Rückreaktion zum rearomatisierten Edukt stark begünstigt ist und kaum Produkt isoliert werden kann. Auch bei diesen Produkten hatten sich mehrfache Signale durch Rotamere gezeigt.[60]



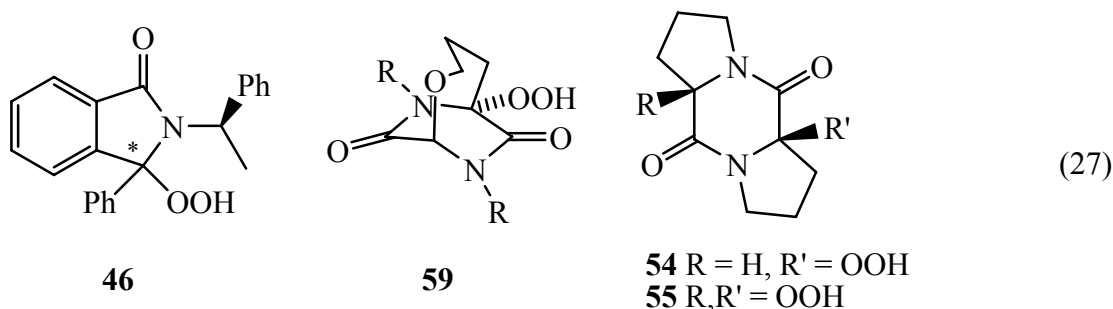
(25)

2. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Dissertation sollten die strukturellen Kenntnisse über von Isochinolinderivaten abgeleiteten N-Acylaminohydroperoxiden und –peroxiden erweitert bzw. möglichst geklärt werden. Im Zentrum steht die Konfiguration des während der *Reissert*-analogen-Reaktion neu gebildeten Stereozentrums in 1-Position des Isochinolins **68**. Weil vermutlich chirale Hydroperoxide vorliegen und diese für stereoselektive Sauerstofftransferreaktionen interessant sind, sollte das vorliegenden Strukturmodell auf sein Oxidationsvermögen gegenüber Sulfiden und Alkenen erprobt werden.



In der Literatur gibt es nur drei andere Typen stereochemisch reiner N-Acylaminohydroperoxide (27), das von *Rebek* **46**, mit denen Oxidierungsexperimente durchgeführt wurden, das von *Williams* **59**, welche zu aufwendig in der Herstellung sind, um mit ihnen zu oxidieren und die Diketopiperazine **54**, **55** von *Schmidt*, zu denen während der Arbeiten zur vorliegenden Dissertation keine Sauerstoffübertragungsexperimente bekannt waren. Daher sollten Letztere auch berücksichtigt werden.



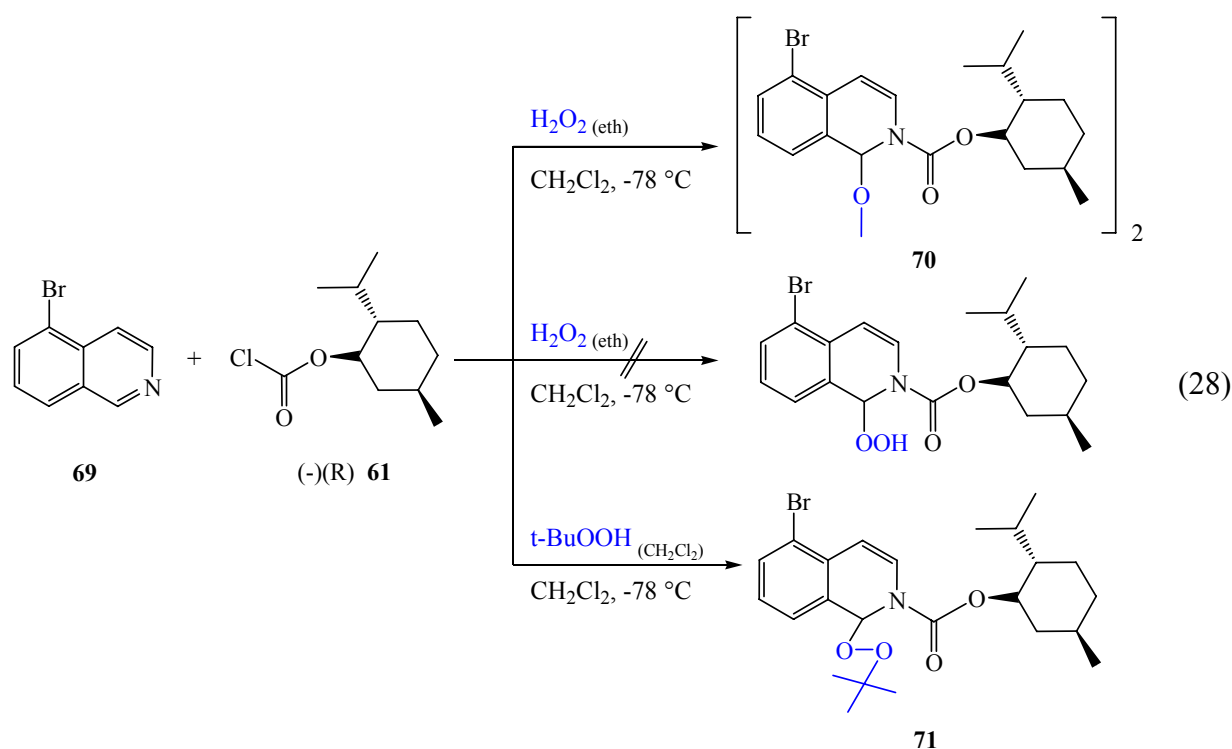
3. Allgemeiner Teil

3.1 Isochinolin basierte Peroxide

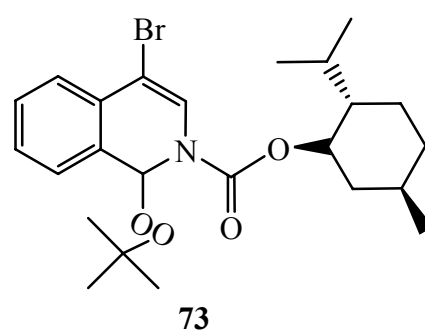
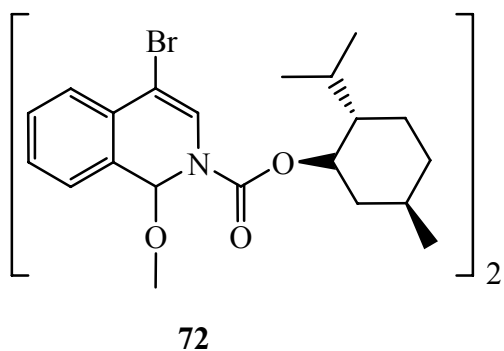
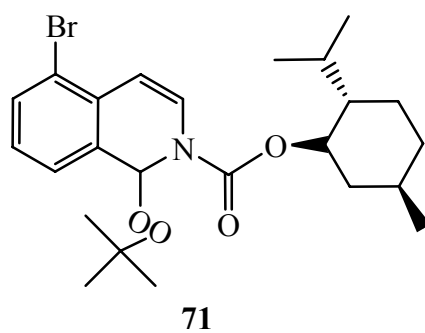
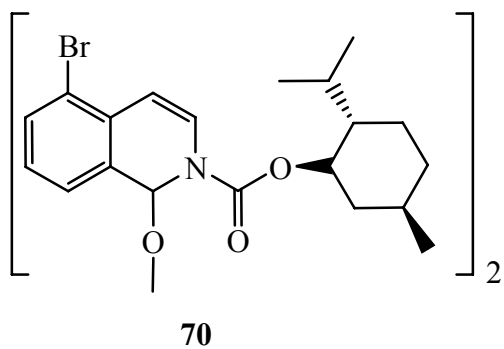
3.1.1 Synthese und Struktur

Nach den Vorarbeiten von *Sieck* und *Blumenthal* erweiterten wir im Rahmen der vorliegende Dissertation unser Isochinolinsortiment bei der Menthylchloroformiat vermittelten Bildung von N-Acylaminohydroperoxiden auf die selbsthergestellten 5-Bromisochinolin **69** und 5,8-Dibromisochinolin **114**.^[61,62,63] Wegen der guten Zugänglichkeit und Stabilität der im folgenden hergestellten Peroxide, benutzten wir anschliessend hauptsächlich das 4- und das 5-Bromisochinolin. Die Peroxide aus dem zweifach bromsubstituierten Isochinolin erwiesen sich hingegen als schlecht analysierbar und noch instabiler als die Monobromderivate.

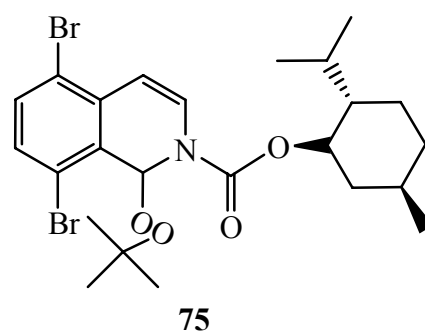
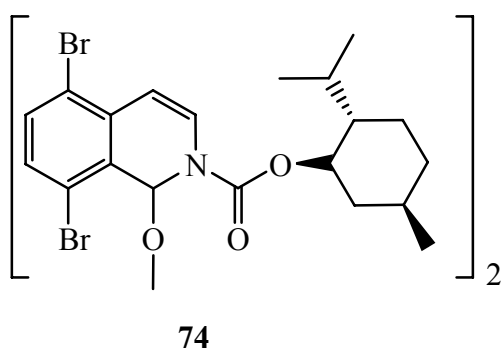
Durch die höhere Stabilität der Bromverbindungen gelang es erstmals, gute ESI-Massensignale zu erhalten. Diese zeigten, dass es bei der Verwendung von H_2O_2 mit hoher Wahrscheinlichkeit primär nicht, wie bisher angenommen, zur Bildung von Hydroperoxiden, sondern von Dimeren wie **70** kommt. D.h. H_2O_2 reagiert an beiden Sauerstoffen mit der 1-Position der intermediären Iminiumionen. Auch trotz Überschuss an H_2O_2 und inverser Zugabe wurden stets die Dimere erhalten. Bei Verwendung von *t*-Butylhydroperoxid bilden sich Peroxide wie **71** und lassen sich auch massenspektrometrisch nachweisen (28) (29).



Alle Verbindungen mit Bromderivaten des Isochinolins, die in diesem Zusammenhang hergestellt worden waren.



(29)



3.1.1.1 NMR-Untersuchungen

In den vorangegangenen Arbeiten deuteten alle Hinweise (NMR, HPLC) stets auf eine hohe Diastereoselektivität der *Reissert*-analogen-Reaktionen mit Menthylchloroformiat hin (23). Das Proton in 1-Position lieferte zwar im ^1H -NMR Spektrum ein ungleiches Dublett, doch koaleszierte dieses bei Temperaturerhöhung reversibel. Solches Verhalten weist auf Rotamere hin, die schon oft bei Carbamaten beobachtet wurden (siehe Schema (30)). Zunächst untersuchten wir weitere bromsubstituierte Peroxyverbindungen (29), die ebenfalls die Rotamerensignale im NMR zeigten. In Abb. 1. sind die ^1H -NMR Spektren (Ausschnitt) der Verbindung **70** bei 25 °C und bei 50 °C in CDCl_3 dargestellt. Im Bereich 6,60 – 6,90 ppm liegt das sehr schwache Signal für das Proton in 1-Position, welches sich wie auch die Signale für die Protonen in 3- und 4-Position nicht wie ein Diastereomerensignal verhält, sondern bei höheren Temperaturen koalesziert. Die Spektren der Dimerenverbindung **70** sind schlecht zu erklären unter anderem, weil die Substanzen sehr instabil sind und sich kaum eindeutige Integrationen durchführen lassen. So erscheint ein Signal bei 7,40 – 7,50 ppm vom H_1 des aus dem Zerfall hervorgetretenen Iminiumsalzes.

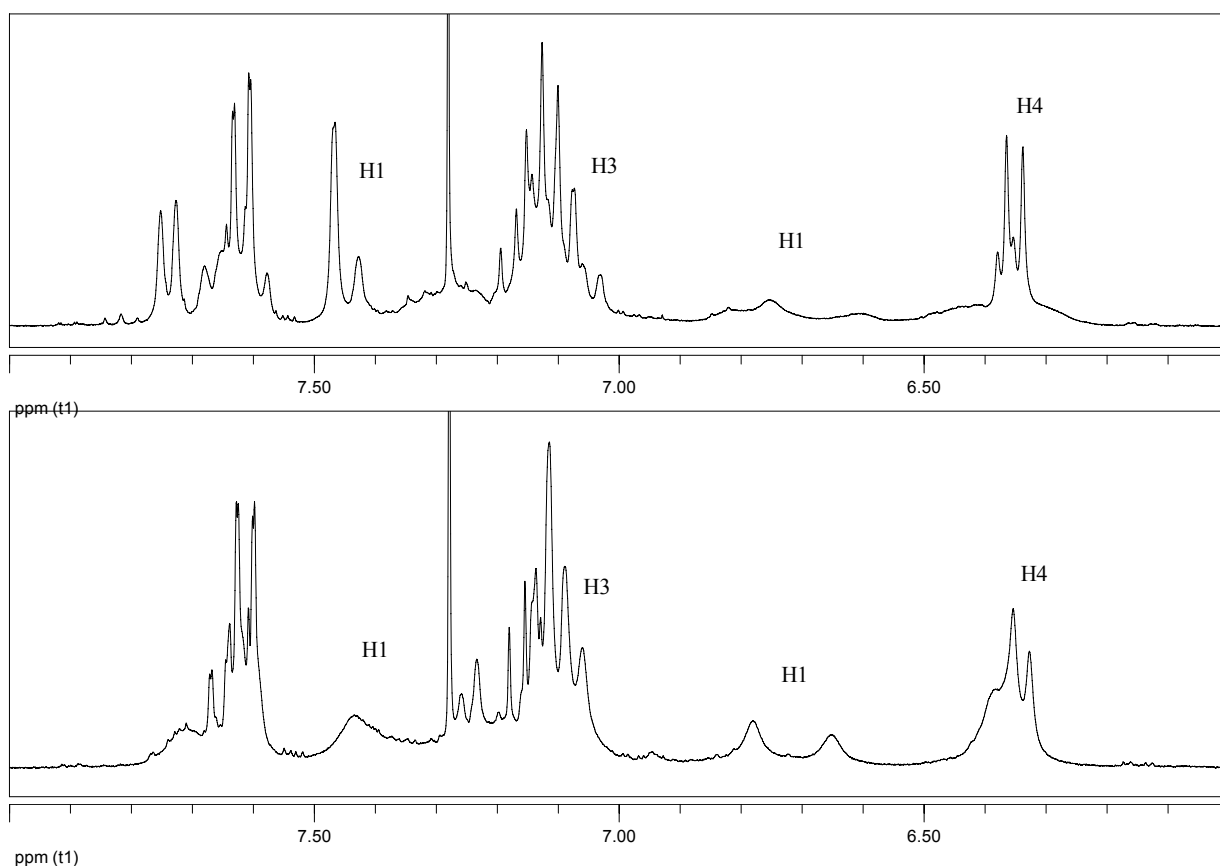
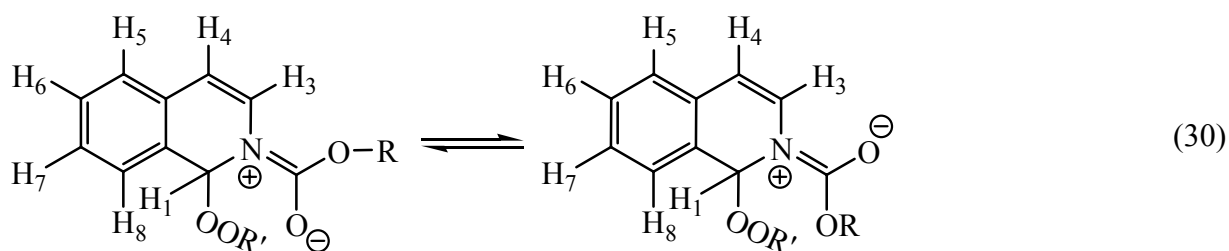


Abb. 1: Temperaturabhängige ^1H -NMR für **70** bei 25 °C (o.) und 50 °C (u.)



Viel deutlicher ist das gleiche Experiment mit der *tert*-Butyl substituierten Verbindung **71** (Abb. 2.) Die Signale lassen sich gut integrieren und zuordnen. Hier zeigen sich erstmals recht eindeutige Hinweise auf einen nichtstereoselektiven Ablauf der Reaktion. Das Dublett des H₆ zeigt bei 25 °C eine leichte Feinaufspaltung und auch das H₄. Bei 50 °C zeigt sich eine Aufspaltung des H₈ Signales in vier Peaks, welche als zwei Dubletts mit einer Kopplung von je J = 3,8 Hz erklärbar sind, die von den zwei möglichen Diastereomeren in nahezu gleichem Verhältnis stammen.

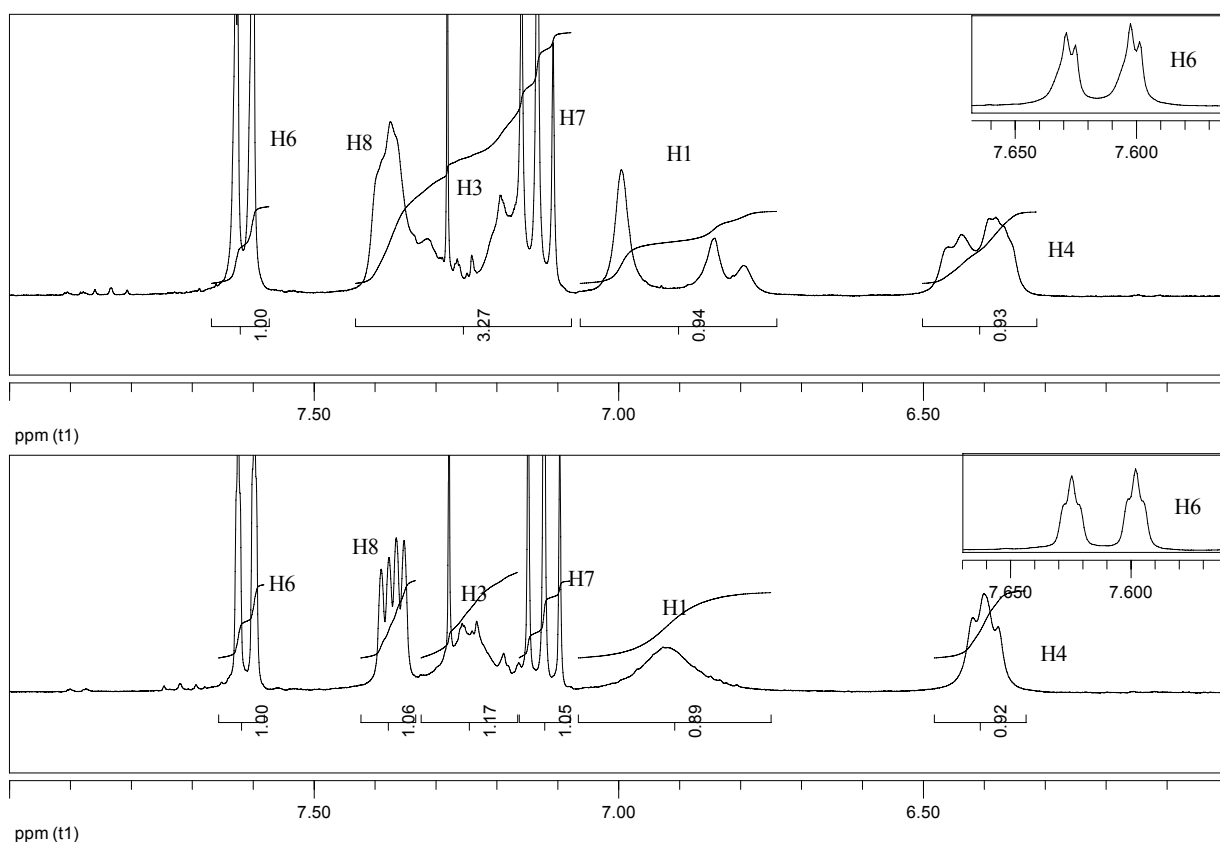
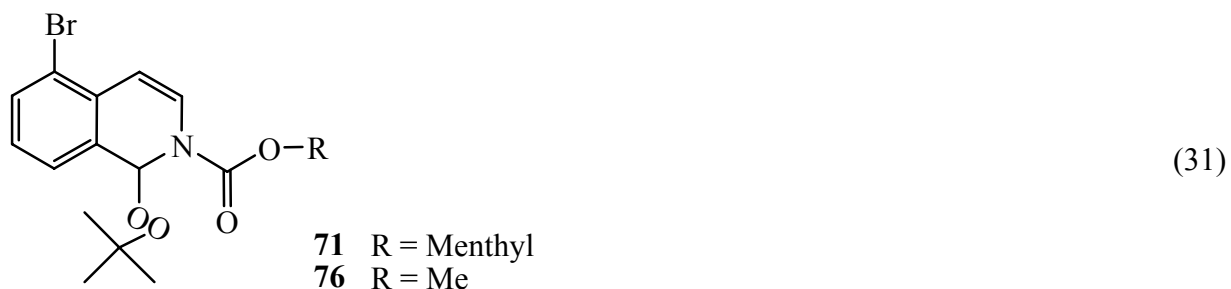


Abb. 2: Temperaturabhängige ¹H-NMR für **71** bei 25 °C (o.) und 50 °C (u.)



Zur Kontrolle stellten wir die racemische Verbindung **76** her, die für den Wasserstoff in 1-Position ebenfalls eine für Rotamere typische Aufspaltung zeigte. Die deutliche Aufspaltung ist nur in CDCl_3 zu sehen Abb. 3.

Wenn man stattdessen DMSO-D_6 als NMR Lösemittel verwendet tritt sie nicht auf (Abb. 3.), weil die Koaleszenztemperatur anders liegt. Allerdings sind unsere Peroxide in DMSO nur sehr wenig stabil, so dass NMR Messungen nur sehr schnell und bei erhöhter Temperatur gar nicht aufgenommen werden konnten (möglicherweise tritt eine Oxidierung des DMSO ein).

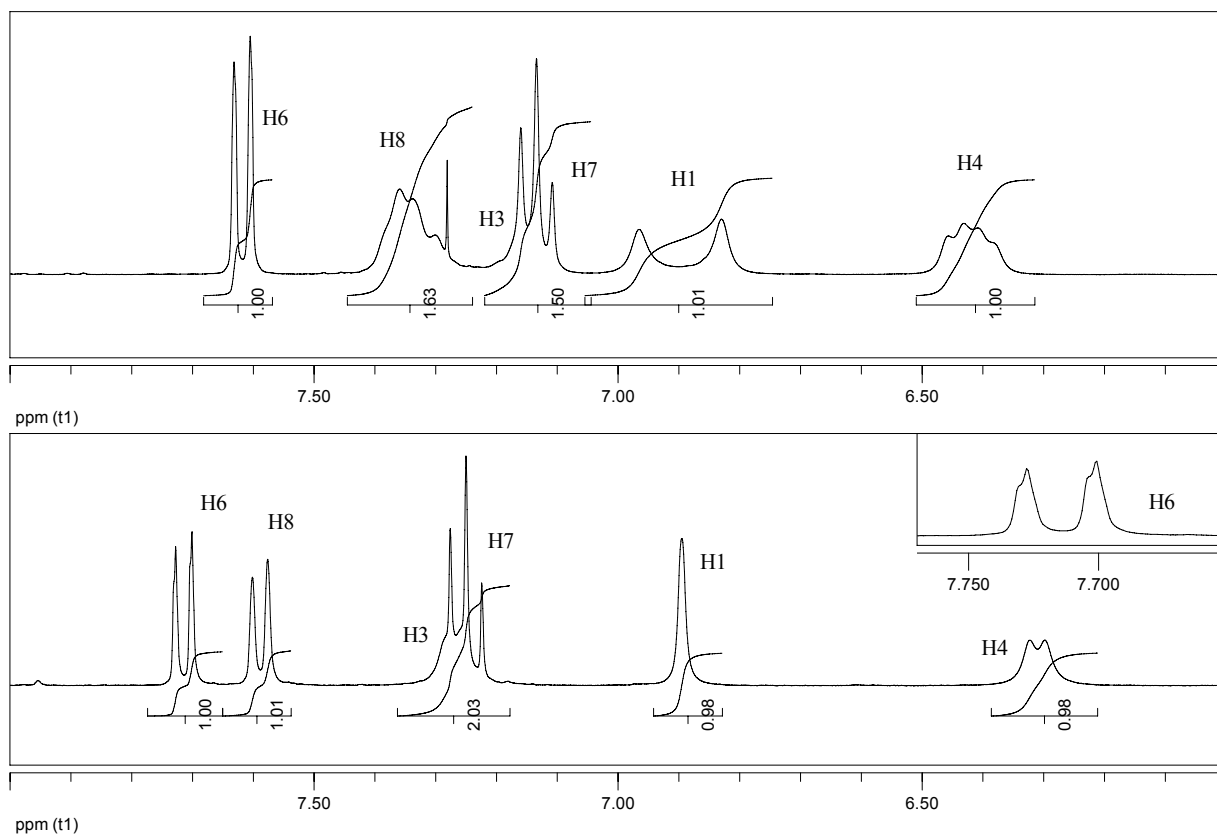


Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ für **76** in CDCl_3 (o.) und DMSO-D_6 (u.)

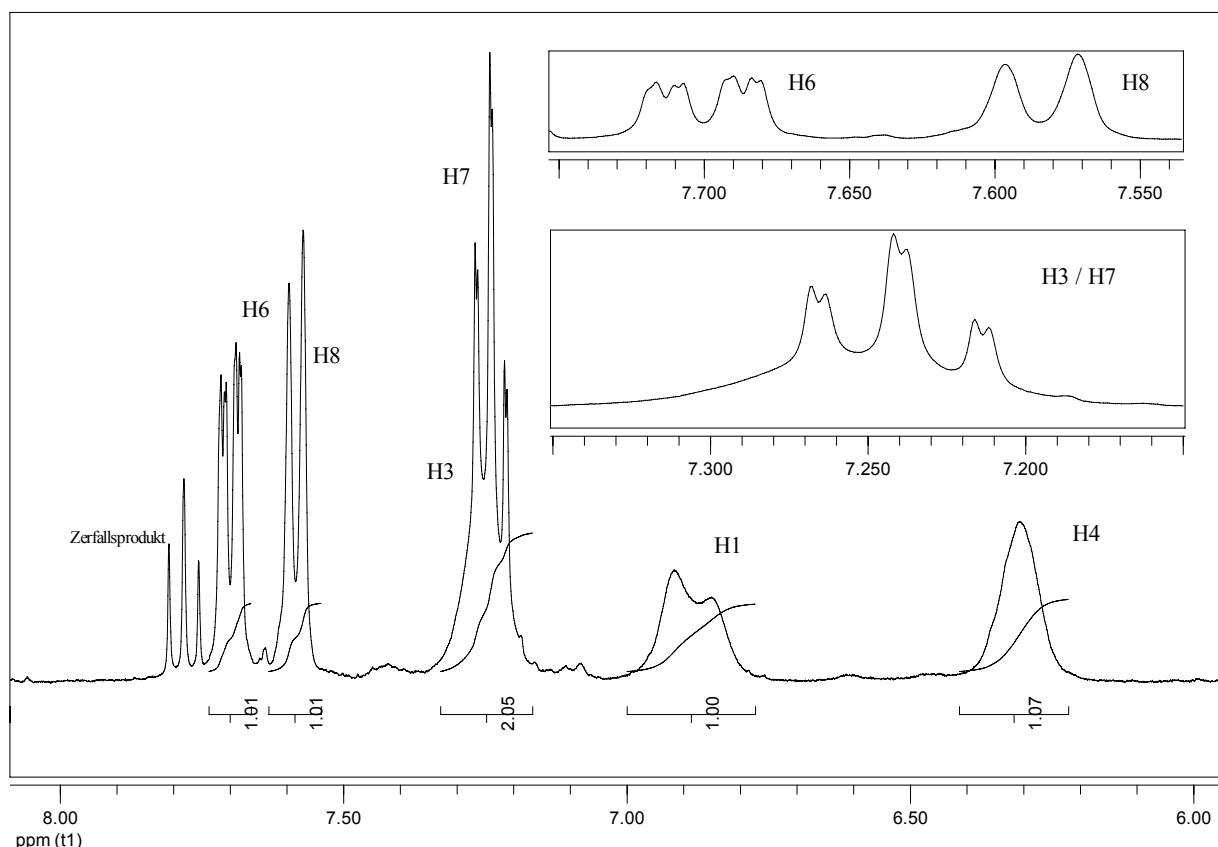


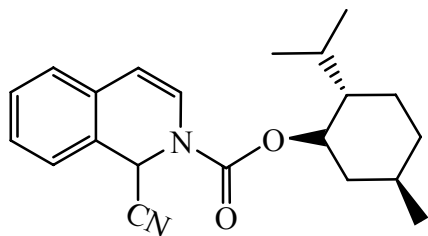
Abb. 4: ^1H -NMR für **71** DMSO- D_6

Im Experiment für das racemische **76** sind in DMSO- D_6 bereits beim Peak für das H_6 die schwachen Aufspaltungen durch die Rotamere zu erkennen (Abb. 3). Im Spektrum (Abb. 4) von **71** in DMSO- D_6 sind diese ebenfalls erkennbar wie auch beim Triplet für H_7 (unter diesem liegt auch das Signal für H_3) und die zusätzliche Aufspaltung der Signale ($J = 1,1 \text{ Hz}$) kommt von den gebildeten Diastereomeren. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von C. Bender an von Menthylchloroformiat abgeleiteten *Reissert*-Verbindungen. Die Diastereomere haben sich demnach nahezu in gleichen Mengen gebildet. Physikalisch haben sie sehr ähnliche Eigenschaften.[64]

HPLC insbesondere mit chiralem Trägermaterial war im Allgemeinen nur eingeschränkt verwendbar, weil die Peroxide dort leicht zerfielen bzw. auch nur ein Signal lieferten.

Weil die Peroxide stets ölige bis wachsartige Substanzen waren, die sich zudem noch bei längerem Stehen in Lösung selbst bei niedrigen Temperaturen zersetzten und rearomatisierten, wurden keine Kristalle für eine mögliche Röntgenkristallstrukturanalyse erhalten. Jedoch gelang es C. Bender in gleichzeitig zu der vorliegenden Dissertation durchgeführten Arbeiten an *Reissert*-analogen-Verbindungen von Vertreter **77** eine Kristallstruktur zu erhalten. Diese zeigte

eindeutig beide Diastereomere in der Elementarzelle. Weitere Untersuchungen bestätigten, dass es sich um ein 1:1 Gemisch beider Verbindungen handelte.[64,65]

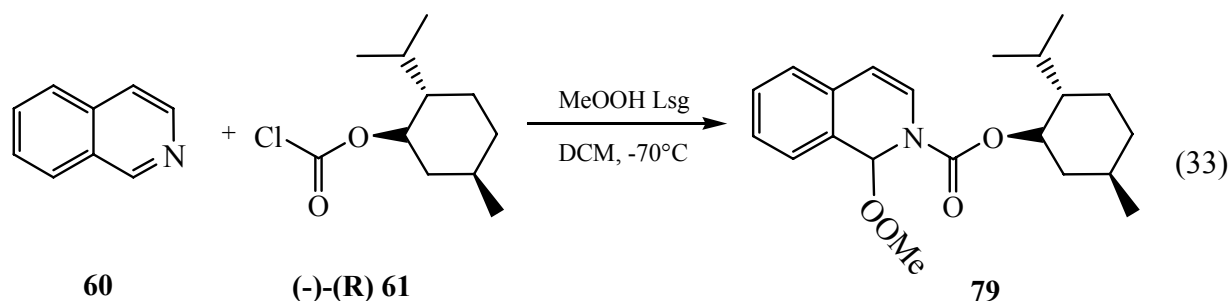


77

(32)

3.1.1.2 Strukturuntersuchungen mit Methylhydroperoxid als Substituenten

Es hatte sich gezeigt (siehe Kap. 3.1.1.1.), dass sich die ursprünglich angestrebten Hydroperoxide nicht herstellen liessen. Um peroxidischer N-Acylaminostrukturen von vergleichbarer Grösse zu erhalten, wurde deshalb versucht MeOOH anstelle von H₂O₂ einzusetzen.

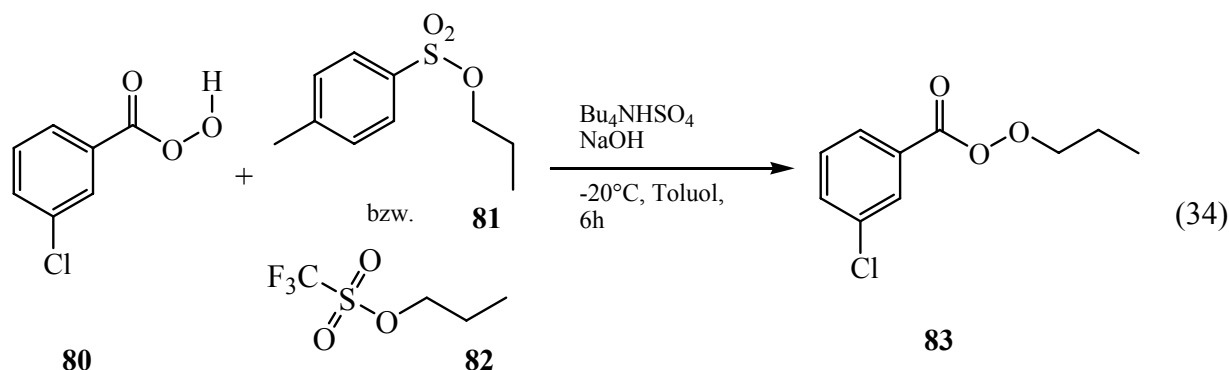


Trotz vielfältiger Literatur über Peroxide werden kurzkettinge Alkylhydroperoxide nur vereinzelt erwähnt.[1,66,67,68]

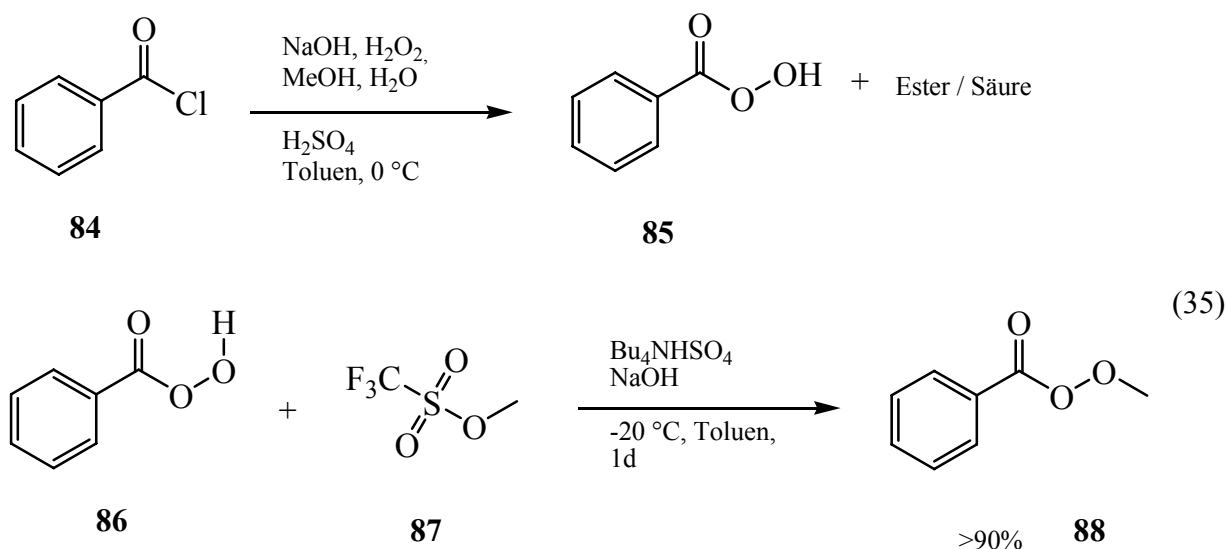
Exkurs: 1900 wurde von *Baeyer* und *Villiger* die Herstellung von Diethylperoxid aus Wasserstoffperoxid mit Hilfe des Diethylsulfates und Basen beschrieben.[69] Die lufthaltigen Dämpfe verhalten sich überaus explosiv. Im folgenden Jahr publizierten *Baeyer* und *Villiger* die Synthese des Ethylhydroperoxides auf ähnliche Weise. Bei diesem ergaben sich aber bereits Probleme aufgrund der leichten Zersetzbarkeit. So konnte nur eine verunreinigte ca. 80 %ige Lösung durch Destillation erhalten werden. In derselben Publikation wurde auch die Herstellung einer kleinen Menge Methylhydroperoxid erwähnt, welches über das Bariumsalz von Methanol befreit werden sollte, jedoch beim Umfüllen spontan heftig explodierte. Dies führte zur Einstellung der Arbeiten an den Methylverbindungen für viele Jahre.[70] Erst fast dreissig Jahre später wurde von *Rieche* eine umfassende Beschreibung des Methylhydroperoxids veröffentlicht.[71,72,73,74] In dieser wird wiederholt auf die grosse Gefährlichkeit hingewiesen: „Es kann beim Umgehen mit der Substanz, besonders mit grösseren Mengen, gar nicht genug Vorsicht empfohlen werden, da irgendwelche, nicht sicher vorhersehbare Ursachen zur Explosion führen können.“ Es wurden zwar durch sehr oft wiederholtes Ausethern einer wässrigen Lösung und mehrfache Destillation einige Grammengen hergestellt, doch genügten offenbar scharfkantige Oberflächen oder Metallspuren, um den explosiven Zerfall herbeizuführen.

2001 berichteten *Baj* und *Chrobok* von einem neuen, ungefährlicheren Zugang zu Alkylhydroperoxiden. Sie fanden einen Weg Peroxyester aus verschiedenen Peroxycarbonsäuren und diversen Alkylierungsmitteln herzustellen und diese dann mild mit Bis(tributylzinn)oxid zu spalten.[75,76] Wir versuchten analog deren Vorschrift *m*-Chlorperoxobenzoesäure **80** mit Propyltosylat **81** bzw. mit Propyltriflat **82** zu verestern.[77] Zwar waren diese Experimente aus

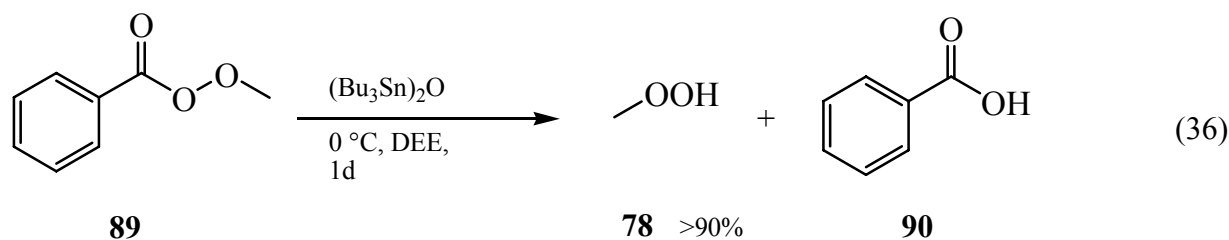
Sicht des Gehaltes an peroxidischem Sauerstoff noch recht ungefährlich, jedoch konnten nur geringste Ausbeuten isoliert werden.



Anschliessend stellten wir das reaktivere Benzoesäurehydroperoxid **85** her und konnten es nach einigen Versuchen erfolgreich mit Methyltriflat **87** in sehr guten Ausbeuten zum entsprechenden Peroxyester **88** umsetzen.[78,79]



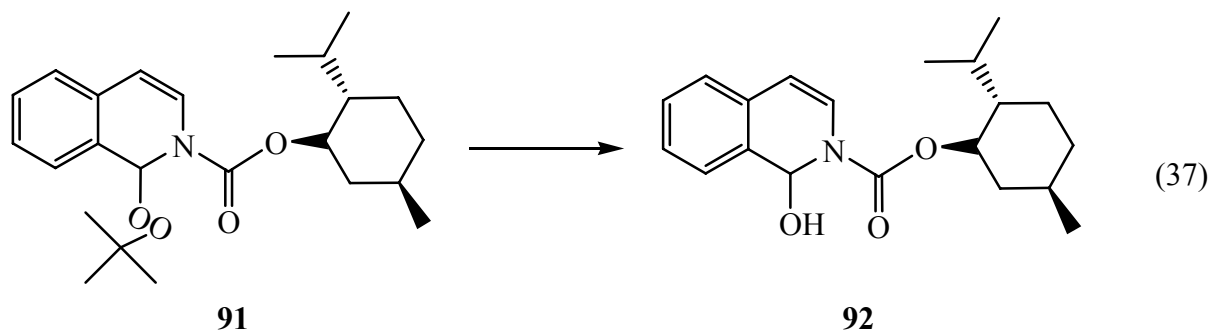
Nun folgte der wichtige Schritt der Esterspaltung. Wie von *Baj* beschrieben, liessen wir Peroxyester **88** und Bis(tributylzinn)oxid reagieren bis der Ester abgebaut war. Diese Esterspaltungsmethode wurde insbesondere von *Mascaretti* untersucht und die milde Gewinnung zahlreicher Carbonsäuren und Alkohole demonstriert.[80,81] Es konnte zwar eine hydroperoxidische Lösung erhalten werden, jedoch war es uns nicht möglich, durch die beschriebene chromatographische Befreiung von Benzoesäure und Zinnverbindungen, das saubere Methylhydroperoxid **78** zu erhalten. Das Hydroperoxid zerfiel stets sofort. Der Einsatz des Gemisches war nicht möglich.



Wegen der unangenehmen Eigenschaften der Substanz besonders bei der klassischen Methylhydroperoxidsynthese stellten wir dies Vorhaben ein.

3.1.1.3 VCD Untersuchungen und Versuche zur Spaltung eines Alkylisochinolinperoxides.

Im Rahmen einer Kooperation mit *E. Vass* und *G. Tarczay* sollte die Stereokonfiguration am C1 Atom durch VCD (Vibrational Circular Dichroism) Messungen und Vergleich mit berechneten Spektren bestimmt werden.[82] Mit der von ihnen eingesetzten Matrix Isolationstechnik eines Dampfes bei sehr tiefen Temperaturen wäre es möglich, trotz des Auftretens mehrerer Konformere bei RT zu brauchbaren Messungen zu kommen. Jedoch hätten die Temperaturen, um einen ausreichenden Dampfdruck zu erhalten, das Peroxid sofort zersetzt. Die Alternative war Messen einer Lösung, aber unter Berücksichtigung der Konformeren. Rechnungen zeigten, dass gerade die intensivsten Signale von der Konformation beeinflusst wurden. IR Messungen bestätigten unsere Annahmen, dass wir dimere Peroxide (29) vorzuliegen haben, weil die O-H Streckschwingungen nicht zu sehen waren. Dies war zunächst kein Problem. Weitere Untersuchungen zeigten aber, dass anhand nur einer Probe keine Aussage über die stereochemische Reinheit gemacht werden konnte. Genauer, ob nur die vermutete (R) Konfiguration vorliegt oder eine Epimerenmischung, wie bei der gefundenen Kristallstruktur der Substanz **77**. Eine Möglichkeit wäre gewesen, gezielt das (S) konfigurierte Peroxid herzustellen, was chemisch nicht möglich war oder das Molekül durch reduktive Spaltung soweit zu verkleinern, dass gut aufgelöste Signale erhalten werden könnten. Eine saure Abspaltung des Menthylrestes erschien nicht möglich, weil dies bei ähnlichen Substanzen nur unter sehr drastischen Bedingungen erreicht worden war. Wir tätigten deshalb einige Experimente mit der Zielstellung, unter Peroxidspaltung das entsprechende Hydroxid **92** isolieren zu können.

Tab. 5: Peroxidabbau von **91**

	Reagenzien und Bedingungen
01	NaBH ₄ , MeOH, 0°C – RT
02	CHCl ₃ , rfl
03	Pd/C, H ₂ , HOAc
04	LiAlH ₄ , DEE, 0°C – RT
05	KI, HOAc (50%ig)

Alle Versuche schlugen fehl. Das Hydroxid **92** ist dermassen instabil, dass es sofort rearomatiert und Isochinolin gebildet wird.

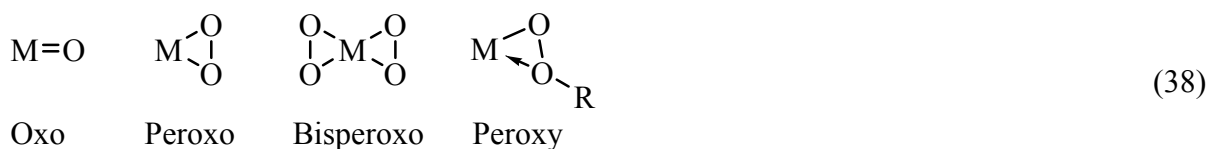
3.1.2 Untersuchungen zum Sauerstofftransfer durch N-Acylperoxidstrukturen

3.1.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Aufgrund der vorangegangenen Untersuchungen galt es als sicher, dass es nicht möglich ist, aus Isochinolinen über die *Reisert*-analoge-Reaktion mit Menthylchloroformiat und Wasserstoffperoxid ein Hydroperoxid zu erhalten. Um Sauerstoff aber, möglichst stereoselektiv, auf Sulfide oder Alkene zu übertragen, muss Sauerstoff als Hydroperoxid, Dioxiran oder Oxaziridin (siehe auch Kap. 1.4.) vorliegen.[19,33,34,35,83,84] .

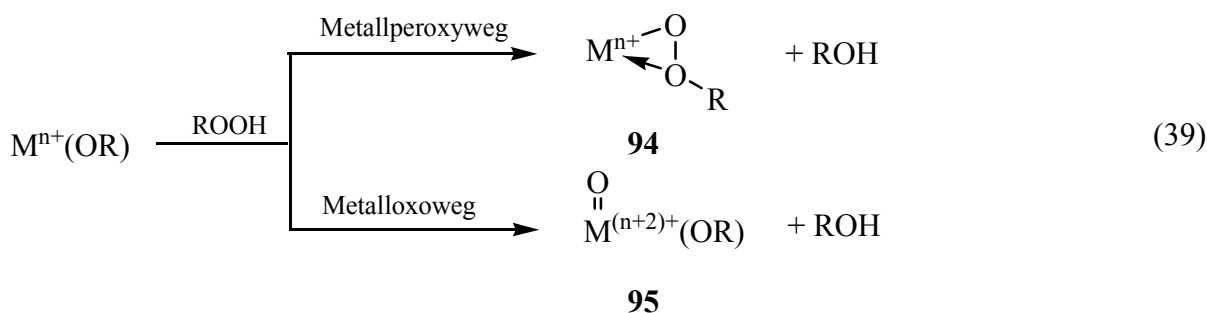
Exkurs: Theoretisches über Sauerstoffaktivierung

Wasserstoffperoxid selbst reagiert nur langsam mit den meisten organischen Substraten. Um es synthetisch sinnvoll zu nutzen, muss es aktiviert werden z.B. durch Säuren, Basen, UV-Licht oder als Persäure, Dioxiran, oder Persalz. In den letzten Jahren wurde die Aktivierung von H_2O_2 und TBHP durch Übergangsmetalle immer wichtiger. Beide Oxidantien reagieren ziemlich gleich mit Übergangsmetallen entweder über einen heterolytischen oder einen homolytischen Mechanismus. Beispielsweise beginnt die heterolytische Aktivierung von TBHP mit der Umwandlung des Übergangsmetallkomplexes M^{n+} in den *tert*-Butyl-peroxykomplex **94**. Wobei der Oxidationszustand des Zentralions beibehalten wird. Die reaktive Koordinationsverbindung **95** kann nun den vom Kohlenstoff in β -Position befindlichen Sauerstoff abgeben. Dieser Reaktionstyp wird oft für frühe Übergangsmetalle mit d^0 Elektronenkonfiguration wie Ti^{4+} -, Zr^{4+} -, V^{5+} -, Mo^{6+} - oder W^{6+} - Komplexe beobachtet. Die Verfügbarkeit tiefliegender leerer d Orbitale ist eine Vorbedingung, damit Übergangsmetallper-oxystrukturen als starke Oxidantien dienen können, denn der Sauerstoffatomtransfer läuft über einen nukleophilen Angriff des Substrates auf das σ^* Orbital der OO Bindung ab.



Die Reaktion von H_2O_2 mit einem Übergangsmetall kann auch über einen Peroxokomplex (38) ablaufen. Auch wenn ein Peroxokomplex strukturell dem Peroxykomplex **94** sehr ähnlich ist, kann er chemisch anders reagieren. Der dianionische Peroxoligand ist stärker koordiniert als eine Peroxygruppe und Bisperoxokomplexe (38) werden oft als starke Oxidantien gebraucht. Ausserdem tendieren Peroxokomplexe dazu, H_2O_2 in einer katalaseartigen Reaktion zu zersetzen.

Heterolytische Aktivierung



Der zweite Mechanismus für die heterolytische Aktivierung von H_2O_2 und TBHP wird mit der Bildung eines Oxokomplexes **95** durch Transfer eines peroxidischen Sauerstoffatoms auf M^{n+} erklärt. Diese Reaktion verläuft über eine Zweielektronen-Oxidation des Zentralions. Sie ist ein verbreiteter Weg der Peroxidaktivierung durch späte Übergangsmetallionen wie Os^{8+} , die starke Oxidantien für organische Substrate mit π -Bindungen oder gefüllten nichtbindenden Orbitalen sind.

Ein dritter Weg zur Peroxidaktivierung beinhaltet den Einelektronentransfer von einem Übergangsmetallion M^{n+} auf H_2O_2 oder TBHP. Dem folgt eine homolytische OO Bindungsspaltung. Dieser Typ der Peroxidaktivierung initiiert Oxidationen, welche über Wasserstoffabspaltung durch freie Radikalzwischenstufen ablaufen. Interessant kann er werden für Co^{3+} , Cr^{6+} , V^{5+} , Fe^{3+} , Re^{7+} katalysierte Reaktionen, während Ti^{4+} und W^{6+} Verbindungen als Lewis Säuren eher zur heterolytischen Peroxidaktivierung führen.[85]

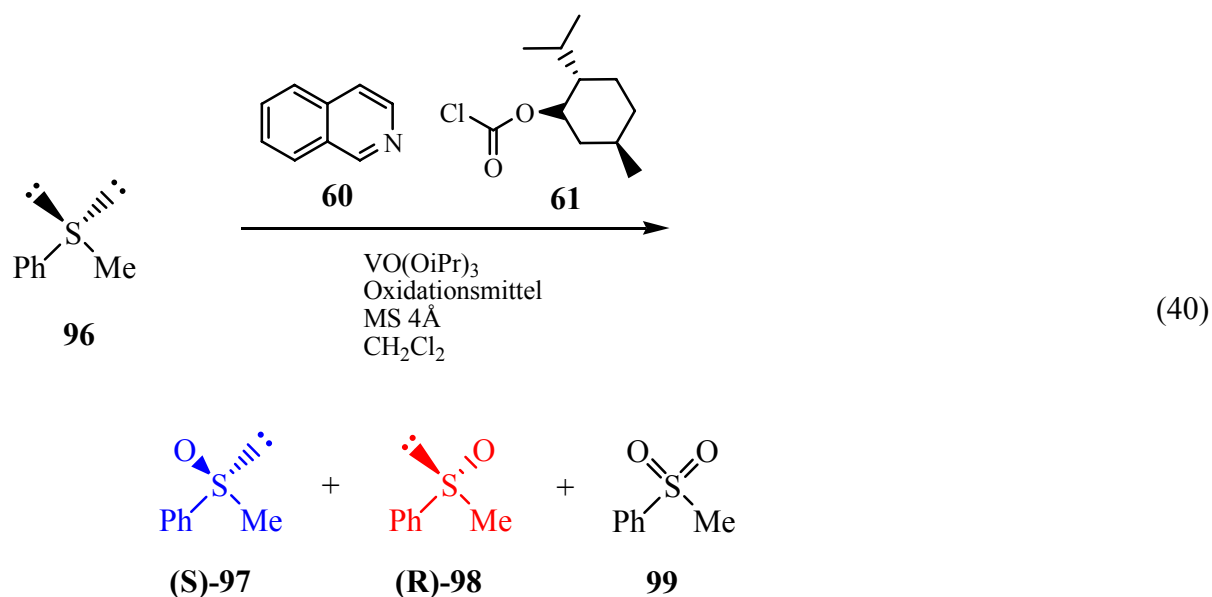
3.1.2.2 Versuche in Gegenwart von Vanadiumsäure-(V)-estern

Wir gingen von Isochinolin **60** bzw. Derivaten, dem enantiomerenreinen (-)-(R)-Menthylderivat **61** und Wasserstoffperoxid aus und versuchten Bedingungen zu finden, bei denen Thioether mit einer signifikanten Stereoselektivität oxidiert werden (Schema 40). Gebräuchlich für solche Experimente ist der einfache Thioether Methylphenylsulfid **96**. Dieser wird zu den beiden enantiomeren Sulfoxiden **97**, **98** oxidiert und diese können dann weiter zum Sulfon **99** oxidiert werden. Die grosse Schwierigkeit ist hierbei immer, dass die Sulfoxide leichter zum Sulfon oxidiert werden als das Sulfid zum Sulfoxid. So hat man meist mit gewissen Teilen Überoxidation zu rechnen. In der kinetischen Racematspaltung von Sulfoxiden macht man sich genau diesen Effekt zu nutze, indem ein enantiomeres Sulfoxid weiter zum Sulfon oxidiert wird. Hierbei muss dementsprechend in Kauf genommen werden, einen Grossteil Nebenprodukt (Sulfon) zu erhalten.

Zur Bestimmung der Reaktionsprodukte des Ph-S-Me wurden HPLC mit chiralem Trägermaterial verwendet. Anfangs wurde eine Daicel OD-Säule eingesetzt, die meiste Zeit stand eine 25 cm OB-Säule und später auch eine 5 cm OB-Säule zur Verfügung. Bei frühen Messungen fehlen die Bestimmungen der Überoxidation zum Sulfon und eine genaue Bestimmung der Eduktreste war wegen starker Überlagerungen mit Isochinolinen auch nicht immer möglich. Zwar konnten Isochinoline einigermaßen durch Extraktion mit halbkonzentrierter Salzsäure entfernt werden, jedoch war das bei den späteren sehr geringen Eduktmengen eher unpraktisch und auch unnötig, weil der Umsatz stets nahezu vollständig war.

Inspiriert von durch *J. Hartung* und *C. Bolm* durchgeführte Vanadium(V) katalysierten Oxidationsreaktionen stellten wir Vanadiumsäureester her, um diese in äquimolaren Reaktionen zusammen mit unseren Isochinolinsystemen zu untersuchen.[86,87,88]

Ausgehend von Vanadumpentoxid verwendeten wir Ethanol und *iso*-Propanol um analog der Literatur die korrespondierenden Ester herzustellen, wobei die Synthese des *iso*-Propanolesters mit 67 % am besten gelang.[89,90]



Tab. 6: Oxidationen von Methylphenylsulfid in Gegenwart von Vanadiumsäureestern mit TBHP bzw H_2O_2 .

Nr.	Oxidationsmittel	Reaktionsbedingungen		ee % (R)-Sulfoxid 98
		Temperatur / °C	Äquivalente ^{a)}	
1	TBHP (CH_2Cl_2)	-40	1:1:1:1	2
2	TBHP (CH_2Cl_2)	0	1:1:1:1	4
3	TBHP (CH_2Cl_2)	25	1:1:1:1	6
4	H_2O_2 (eth)	-40	1:1:1:1	2
5	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:1	8
6	H_2O_2 (eth)	25	1:1:1:1	50 ^{b)}
7 ^{c)}	TBHP (CH_2Cl_2)	-40	1:2:1:1	2
8 ^{c)}	TBHP (CH_2Cl_2)	0	1:2:1:1	2
9 ^{c)}	H_2O_2 (eth)	-40	1:2:1:1	2
10 ^{c)}	H_2O_2 (eth)	0	1:2:1:1	n.b.
11 ^{d), e)}	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:1	2
12 ^{d)}	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:1	2
13 ^{d)}	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:2	2
14 ^{d)}	H_2O_2 (eth)	0	1:2:1:1	50
15 ^{f)}	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:2	10
16 ^{f)}	H_2O_2 (eth)	0	1:2:1:2	8
17 ^{g)}	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:2	4
18 ^{g)}	H_2O_2 (eth)	0	1:2:1:2	4
19 ^{h)}	H_2O_2 (eth)	0	1:1:1:2	28
20 ⁱ⁾	H_2O_2 (eth)	0	1:2:1:2	6

a) Isochinolin **60** : Menthylchloroformiat **61** : $\text{VO}(\text{OiPr})_3$: Methylphenylsulfid **96**; b) entgegengesetzte Konfiguration; c) H_2O_2 vor Sulfid zugegeben; d) 4 Äq. H_2O_2 ; e) $\text{VO}(\text{OEt})_3$ verwendet; f) H_2O_2 in 3 h zugetropft; g) 2 h vor H_2O_2 Zugabe gewartet; h) Reihenfolge: Isochinolin + Menthylchloroformiat, 0,5 h, + $\text{VO}(\text{OiPr})_3$, 0,5 h, + PhSMe, 0,5 h, + H_2O_2 ; i) H_2O_2 in 1 h zugetropft.

Aus den Messungen geht hervor, dass mit dem System (40) (Isochinolin **60**, Menthylchloroformiat **61**, und Vanadium-(V)-ester) bei tiefen Temperaturen keine Stereoselektivität zu errei-

chen ist. Jedoch im Bereich von 0 °C bis Raumtemperatur leichte Enantiomerenüberschüsse messbar waren. Bei dem Experiment 6 (Tab. 6) tritt ein bekannter Effekt auf. Denn aus schwer erklärlichen Gründen können Enantiomerenüberschüsse bei Sulfoxidationen trotz gleicher Versuchsdurchführung sehr schwanken oder sich sogar umkehren.[7] Bei 14 (Tab. 6) ergab sich ein markanter ee, der sich jedoch nicht wiederholen liess. Die nächsten Experimente brachten konkretere, reproduzierbare Ergebnisse.

Durch ein zeitaufgelöstes Experiment, konnten wir erste Hinweise zur ablaufenden Reaktion sammeln. Bei 0 °C wurde die gesamte Menge H₂O₂ zugegeben, sofort eine Probe entnommen und wässrig aufgearbeitet und dann genauso alle folgenden 15 min (Tab. 7).

Tab. 7: Enantiomerenverhältnisse über die Zeit

T / min	ev (%) Sulfoxid 97 , 98
0	44 : 56
15	44 : 56
30	42 : 58
45	40 : 60

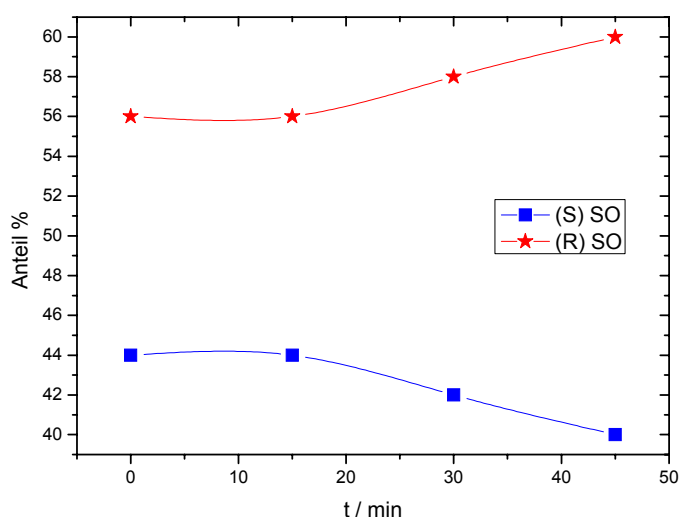


Abb. 5: Verhältnis der beiden gebildeten Sulfoxide gegenüber der Zeit

Das Diagramm Abb. 5 zeigt deutlich, dass sich der Anteil der beiden Enantiomeren auseinander bewegt. Dies weist auf den primären Effekt einer kinetischen Racematspaltung hin mit nur

geringer Selektivität bei dem ersten Oxidationsschritt. Wie schon für andere Beispiele beschrieben wurde.[91,92]

Um dies noch zu bekräftigen, führten wir zwei Versuche analog 19 (Tab. 6) durch. Dieselbe Oxidation einmal mit Ph-S-Me **96** und zum anderen mit racemischen Ph-S(O)-Me **97**, **98**. Wir erhielten für das Sulfid ein Enantiomerenverhältnis der Sulfoxide von 30 : 58 und für das racemische Sulfoxid 29 : 62. Dies bedeutet, dass die eigentliche Selektivität erst während der Oxidation zum Sulfon stattfindet und somit eine kinetische Racematspaltung vorliegen muss.

In einer weiteren Reihe untersuchten wir die Wirkung verschiedener Mengen H_2O_2 bei sonst gleichen Bedingungen. Hierbei zeigte sich eindeutig, dass mit steigender H_2O_2 -Menge das Enantiomerenverhältnis zunächst steigt und wieder sinkt. Was auf eine vermehrte Bildung von Sulfon durch Racematspaltung des zuerst entstehenden racemischen Sulfoxides zurückzuführen ist (Tab. 8). Das Optimum lag bei 1,7 Äquivalenten H_2O_2 .

Tab. 8: Versuch mit 4-Bromisochinolin **100**, Vanadiumkatalysator, bei steigendem H_2O_2 -Anteil

Äq. H_2O_2 (eth)	Verhältnis (%) Sulfoxid 97 , 98
1,1	44 : 52
1,4	32 : 48
1,7	0 : 39
1,8	0 : 35
2,2	1 : 1

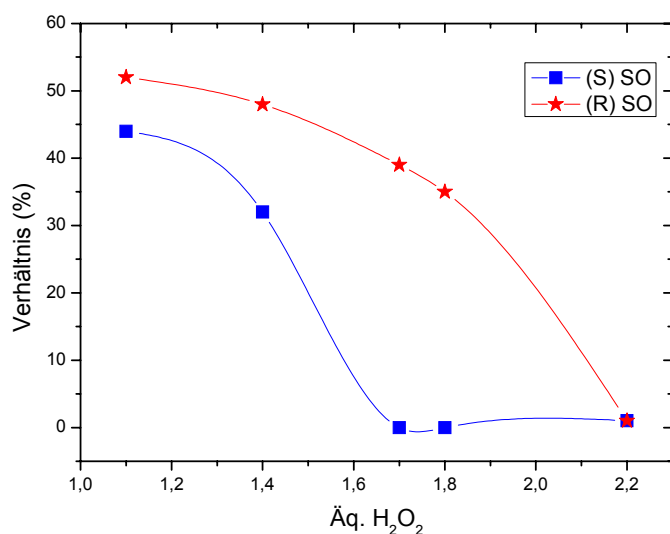
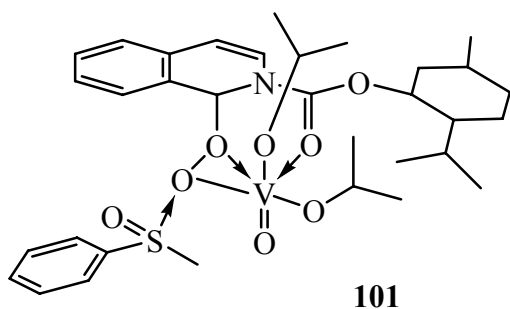


Abb. 6: Sulfoxidbildung bei verschiedenen H₂O₂ Mengen

Diskussion mit Vorschlag für einen Übergangszustand

In Anlehnung an bekannte Arbeiten insbesondere von *Kagan* und *Modena* schlagen wir den Vanadium-Komplex **101** als Übergangszustand vor.

Am Vanadium wird ein *iso*-Propylrest durch peroxidischen Sauerstoff ausgetauscht und zwei weitere Sauerstoffatome werden koordinativ gebunden. So liegt das Vanadium in einer verzerrten oktaedrischen Umgebung vor.



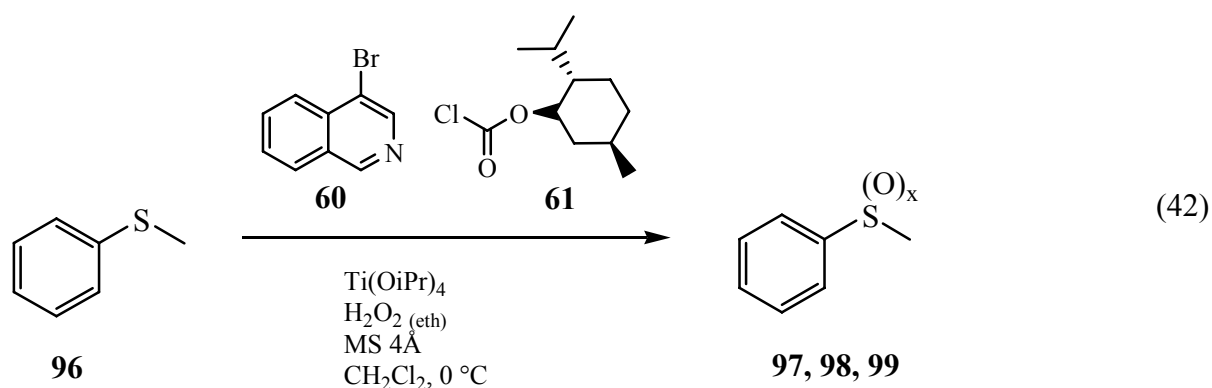
(41)

Der äussere peroxidische Sauerstoff kann nun auf den Schwefel übertragen werden. Diese Vorstellung ist sehr vereinfacht, denn wie sich zeigte lässt sich mit sehr sauberem VO(OiPr)₃ keine Enantioselektivität erzielen. Sehr frisches sauber präpariertes VO(OiPr)₃ zeigt erst dann wieder Enantiomerenüberschüsse, wenn man z.B. einen Tropfen Wasser (12 % ee) oder einen Tropfen *iso*-Propanol zugibt (20 % ee).

Wahrscheinlich liegen ähnliche Verhältnisse vor, wie sie auch schon für die unterschiedlichen Systeme von *Kagan* und *Modena* beschrieben wurden. Indem durch Zugabe von *iso*-Propanol oder Diethyltartratüberschuss vermutlich Feuchtigkeitsspuren mit hineingetragen werden, entsteht erst der eigentlich aktive Komplex. Es gibt sogar Fälle, bei denen in Reaktionsgemische mit Molsieb noch definierte Mengen Wasser zugegeben werden müssen, um optimale Selektivitäten zu erhalten.[5]

3.1.2.3 Erfolgreiche Übertragung der Ergebnisse auf $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$

Die interessanten Ergebnisse mit $\text{VO}(\text{OiPr})_3$ übertrugen wir nun auf das leichter erhältliche $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.



Die Reaktionen wurden mit äquimolaren Mengen von Menthylchloroformiat **61**, 4-Bromisochinolin **100** und $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ wie bisher in Dichlormethan mit etwas Molsieb durchgeführt.

Tab. 9: Ergebnisse in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ mit 4-Bromisochinolin **100**

Äq. $\text{H}_2\text{O}_2 (\text{eth})$	Anteil (%) 97	Anteil (%) 98	ee %	Anteil (%) 99
1,1	26	32	10	42
1,5	13	22	26	65
1,7	4	14	56	82
2,2	1	12	85	87
2,9	0	4	100	96

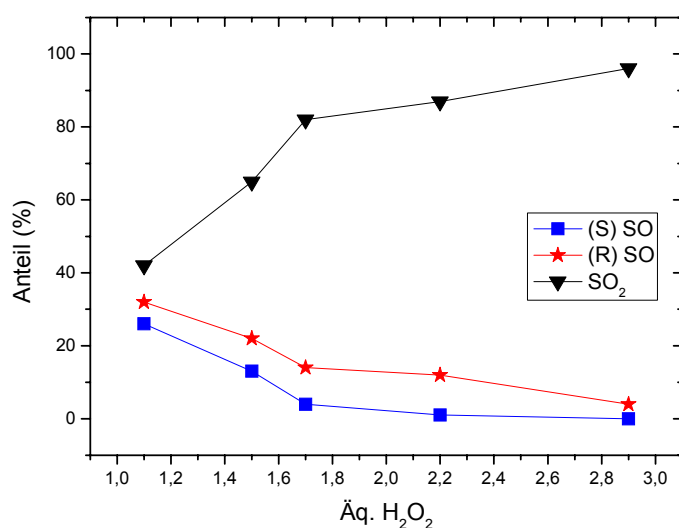


Abb. 7: Ergebnisse in Gegenwart von Ti(OiPr)₄ mit **100**

Hierbei wird der schnelle Anstieg des Sulfongehaltes deutlich. So liegt zwar bei Einsatz von 2,2 Äq. H₂O₂ (eth) ein ee von 85 % vor, allerdings bei 87 % Überoxidation.

Wir führten nun dieses Experiment noch einmal durch, arbeiteten aber nach 10 min schnell auf und wuschen zur Kontrolle auch das 4-Bromisochinolin weitgehend mit 20 %iger Salzsäure und anschliessend NaHCO₃-Lösung heraus. (Tab. 10)

Es wurde eines der besten Ergebnisse dieser Arbeit erhalten. Der Effekt der kinetischen Racematspaltung ist an diesem Beispiel überaus deutlich.

Nach der Zugabe von 2,2 Äq. H₂O₂ (eth) liegt ein Enantiomerenüberschuss von 73 % vor und es wurden 49 % zum Sulfon überoxidiert (siehe Markierung Abb. 8). Das heisst, es wurde das eine der beiden Sulfoxidenantimere selektiv nahezu vollständig weiteroxidiert, während das andere verblieb. Dies kommt der Idealvorstellung der kinetischen Racematspaltung sehr nahe.[93]

Mit zunehmender Wasserstoffperoxidmenge steigt der Enantiomerenüberschuss nahezu linear an und hat bei 3,3 Äq. H₂O₂ (eth) sein Maximum erreicht, allerdings dann bei bereits 84 % Überoxidation.

Tab. 10: Verbesserte Ergebnisse in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ mit 4-Bromisochinolin **100** durch Verkürzung der Reaktionszeit auf 10 min.

Äq. H_2O_2 (eth)	Anteil (%) Sulfoxid 97	Anteil (%) Sulfoxid 98	Ee (%)	Anteil (%) Sulfon 99
1,1	31	50	23	19
2,2	7	44	73	49
3,3	0	16	>99	84
4,5	1	2	-	97

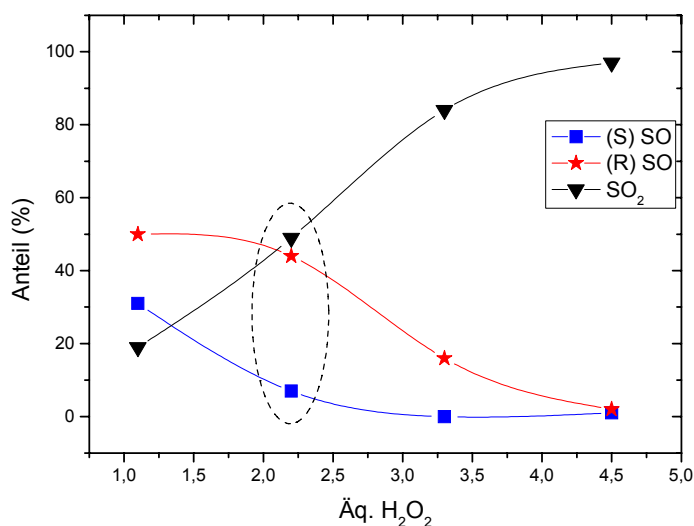


Abb. 8: Verbesserte Ergebnisse in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ mit **100**

Nach diesem Erfolg widmeten wir uns dem Einfluss der Reagenzien.

Indem einige Komponenten weggelassen bzw. variiert wurden, versuchten wir, genauere Erkenntnisse über die Reaktion zu sammeln. So wurde das Wasserstoffperoxid langsam innerhalb von 2 h zugegeben und die Äquivalente an Menthylchloroformiat bzw. 4-Bromisochinolin wurden verdoppelt bzw. weggelassen. Auch auf die Verwendung von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ wurde einmal verzichtet.

Tab. 11: Ergebnisse zum Einfluss der Reagenzien

Nr.	Äquivalente				Sulfid 96	Sulfoxid 97	Sulfoxid 98	Sulfon 99
	H ₂ O ₂ (eth)	Menthylchloroformiat 60	4-Brom-iso-chinolin 100	Ti(OiPr) ₄				
1	2,6 in 2 h	1	1	1	-	13	12	76
2	1,2	2	1	1	-	34	53	13
3	2,2	2	1	1	-	9	46	45
4	1,1	1	1	0	> 95	Spuren	Spuren	-
5	1,1	1	0	1	6	38	39	17
6	1,1	0	1	1	-	40	41	19

Versuch 1 (Tab. 11) zeigt, dass eine langsame Peroxidzugabe nur eine racemische Oxidierung zum Sulfoxid bewirkt und somit kein kinetischer Effekt auftritt. Weil es bei den ersten Experimenten mit VO(OiPr)₃ (14 (Tab. 6)) Anzeichen gab, dafür dass 2 Äq. Menthylchloroformiat evtl. eine Verbesserung bewirken können, stellen Vers. 2 und 3 sicher, dass dieses hier nicht der Fall ist. Es werden nahezu dieselben Verhältnisse erhalten, wie vorher bei der Reihe mit äquimolaren Mengen. Versuch 4, 5 und 6 zeigen, dass jede Komponente notwendig ist. Ohne Ti(OiPr)₄ kommt es zu so gut wie gar keiner Oxidation und die entstandenen Spuren Sulfoxid sind racemisch. Wenn das 4-Bromisochinolin oder Menthylchloroformiat fortgelassen werden, entsteht in beiden Fällen das Sulfoxid racemisch und ca. 20 % Sulfon.

Somit wird ersichtlich, dass alle vier Komponenten (H₂O₂, Isochinolin, Menthylchloroformiat und Ti(OiPr)₄) für die asymmetrische Oxidation von Methylphenylsulfid notwendig sind.

3.1.2.4 Einfluss des Isochinolins

Die analoge Oxidation mit 5-Bromisochinolin **69** anstelle von 4-Bromisochinolin **100**, ergibt zwar ein ähnliches Verhalten, es können aber bei 50 % Überoxidation nur 28 % ee gemessen werden (Tab. 12). Bei 2,9 Äq. H_2O_2 (eth) liegt der Anteil der beiden Sulfoxide noch bei jeweils ca. 20 %, die Oxidationskraft ist also schwächer und ein selektiver Oxidationseffekt ist kaum mehr vorhanden.

Tab. 12: Oxidation von Methylphenylsulfid mit 5-Bromisochinolin **69**, H_2O_2 , Menthylchloroformiat **61** und $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.

Äq. H_2O_2 (eth)	Anteil (%) Sulfoxid 97	Anteil (%) Sulfoxid 98	Ee (%)	Anteil (%) Sulfon 99
1,5	40	43	4	17
2,2	18	32	28	50
2,9	18	21	8	61

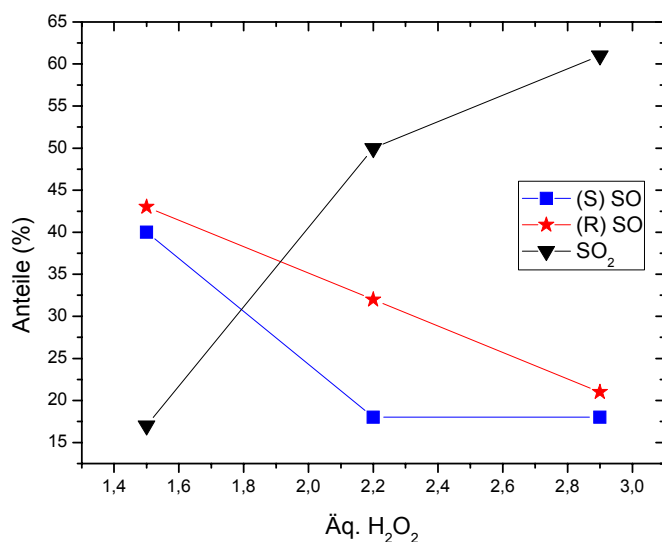


Abb. 9: Ergebnisse mit 5-Bromisochinolin **69**

Dieselben Untersuchungen auf einfaches Isochinolin angewandt, führten erstaunlicherweise zu einer sauberen nahezu vollständig racemischen Oxidation des Sulfides.

Tab. 13: Oxidation von Methylphenylsulfid mit Isochinolin **60**, H_2O_2 , Menthylchloroformiat **61** und $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.

Äq. H_2O_2 (eth)	Anteil (%) Sulfoxid 97	Anteil (%) Sulfoxid 98	Ee (%)	Anteil (%) Sulfon 99
1,1	42	44	2	14
1,5	38	40	3	22
1,8	32	34	3	34
2,2	27	28	2	45
2,6	24	25	2	51
2,9	19	22	7	59

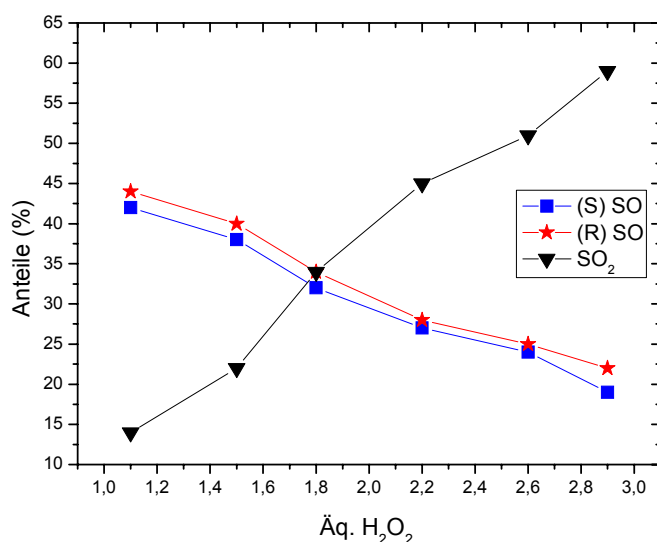


Abb. 10: Ergebnisse mit Isochinolin **60**

Es ergibt sich die Reihenfolge Isochinolin, 5-Bromisochinolin, 4-Bromisochinolin, in der die Selektivität jeweils stark zunimmt. Von 18 % ee beim Isochinolin, über 28 % beim 5-Bromisochinolin bis zu bemerkenswerten 73 % ee beim 4-Bromisochinolin, immer bei ca. 2,2 Äq. H_2O_2 (eth) und ca. 50 % Überoxidation. Demnach hat die Stabilität der *in situ* gebildeten

Peroxide einen markanten Einfluss auf die Selektivität. Ein zwischenzeitlich gebildeter Komplex scheint eine längere Lebensdauer zu haben, bzw. stabiler zu sein.

3.1.2.5 Einfluss von zugesetztem Methanol

Konstante Menge Methanol

Bei anderen Beispielen zur Oxidation von organischen Sulfiden findet sich die verbessernde Wirkung kleiner Methanolzusätze.[94] Deshalb führten wir Experimente mit 5-Bromisochinolin, wie in Abb. 10 dargestellt, nun unter Zusatz von 50 μl (3 Äq., 1,2 mmol) Methanol durch. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 und Abb. 11 dargestellt und zeigen eindeutig eine Verschlechterung. Besonders deutlich ist dies bei dem Ansatz mit 2,2 Äq. H_2O_2 (eth). Hier ist der Enantiomerenüberschuss von 28 % ohne Methanol auf 6 % mit Methanol gesunken, bei sonst nahezu gleicher Überoxidation von ca. 50 %.

Tab. 14: Einfluss von steigendem H_2O_2 -Anteil bei einer konstanten MeOH Menge (3 Äq.).

Äq. H_2O_2 (eth)	Anteil (%) Sulfoxid 97	Anteil (%) Sulfoxid 98	Ee (%)	Anteil (%) Sulfon 99
1,5	36	41	6	22
2,2	25	28	6	47
2,9	21	20	2	59

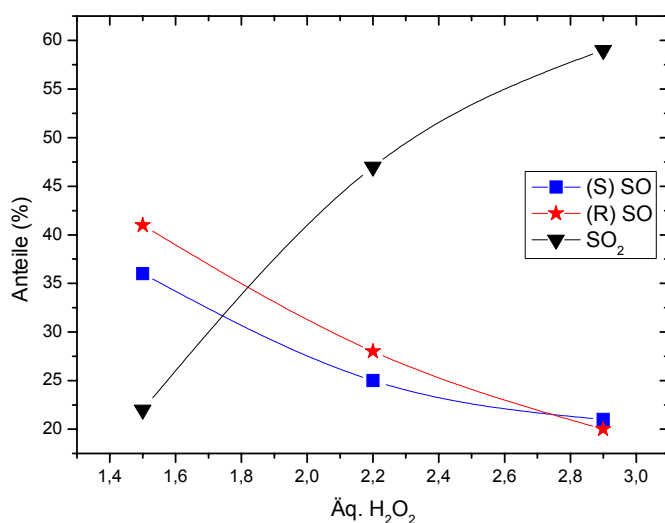


Abb. 11: Einfluss von steigendem H_2O_2 -Anteil bei einer konstanten MeOH Menge (3 Äq.).

Einfluss steigender Methanol Zusätze

Mit dem bisher am besten geeigneten 4-Bromisochinolinsystem untersuchten wir ebenfalls die Reaktion mit steigendem Methanolanteil bei gleichbleibend 2,2 Äq. H_2O_2 (eth). Erstaunlicherweise bewirkt dieser, dass zunächst bis 100 μl Methanol die Überoxidation gefördert wird, allerdings mit keiner verbessernden Wirkung auf die Stereoselektivität. Unerwarteterweise steigt bei weiterer Erhöhung des Methanolanteiles auf 150 μl der Sulfoxidanteiles wieder. Dies deutet möglicherweise auf eine leichte Inhibierung der Überoxidation hin. Dies wurde aber wegen des fehlenden Einflusses auf das Enantiomerenverhältnis nicht weiter verfolgt.

Tab. 15: Einfluss eines steigendem MeOH-Anteils bei konstanter H_2O_2 -Menge.

V MeOH (μl), Äq.	Anteil (%) Sulfoxid 97	Anteil (%) Sulfoxid 98	Ee (%)	Anteil (%) Sulfon 99
0, 0	19	27	17	54
50, 3	12	19	23	69
100, 6	10	15	20	76
150, 9	13	18	13	70

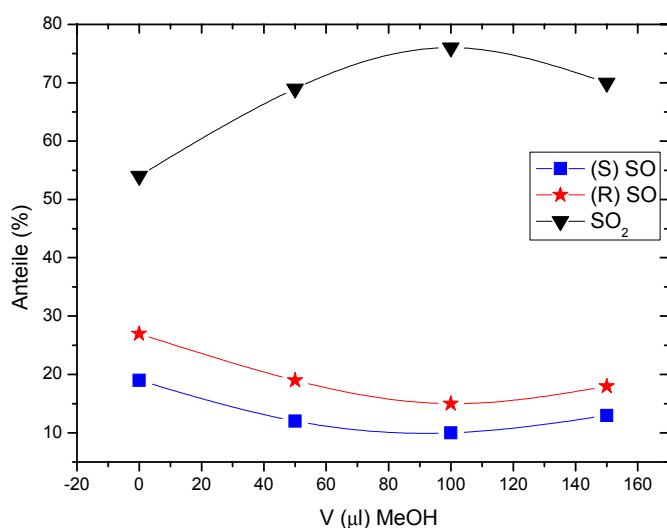
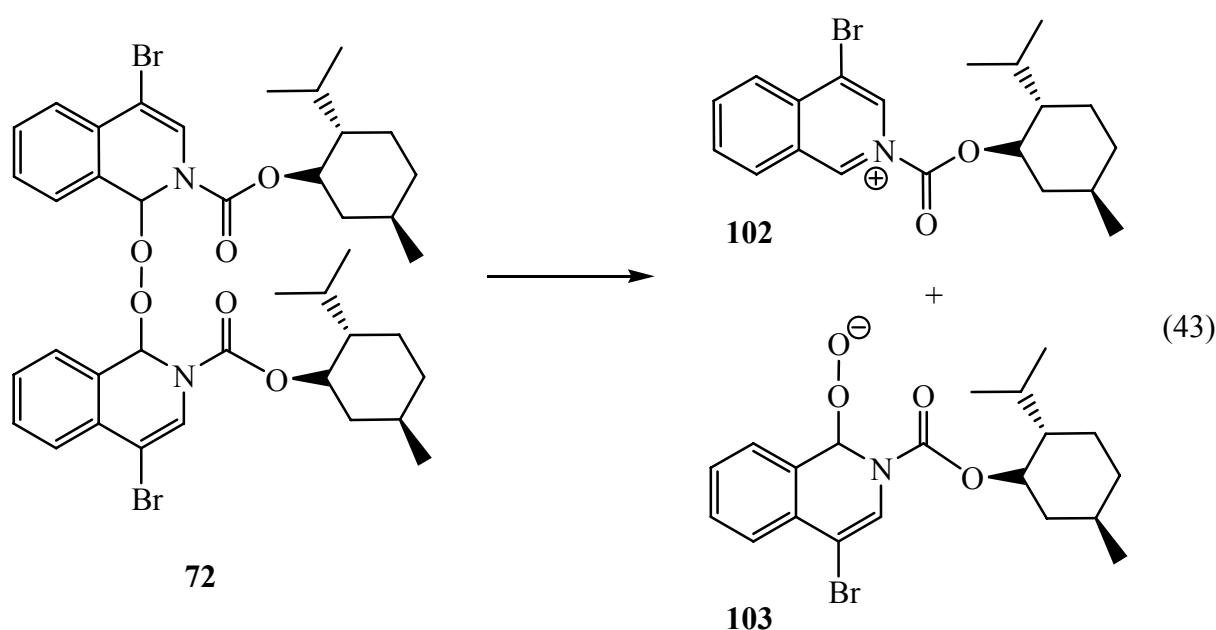


Abb. 12: Einfluss eines steigenden MeOH-Anteils bei konstanter H_2O_2 -Menge.

3.1.2.6 Weitere Experimente zum Ablauf der Reaktion

Sulfidoxidation mit Di-(4-bromisochinolinyl)peroxid (**72**)

Wenn man in Gegenwart eines Äquivalentes $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 2 Äq. der Peroxidverbindung **72** auf Methylphenylsulfid **96** einwirken lässt, können 12 % ee bei 57 % Überoxidation erzielt werden. Vermutlich ist dies auf den langsamen Zerfall der Substanz zurückzuführen (Schema 43), denn der Sauerstoff an der 1-Position des Dihydroisochinolins ist leicht unter Rearomatisierung abspaltbar. So kann es zu einer Oxidierung des Schwefels kommen, jedoch ohne hohe Stereoselektivität. Beim Zusatz einer katalytischen Menge Toluolsulfonsäure zur Aktivierung trat gar keine Oxidierung ein und es konnte nur der Zerfall des Peroxides festgestellt werden.



Sulfidoxidation mit 6,7-Dimethoxyisochinolin **67**

Mit dem 6,7-Dimethoxyisochinolin **67** erprobten wir noch ein weiteres Isochinolinerivat. In vorherigen Arbeiten hatten sich die Additionsverbindung mit Menthylchloroformiat **61** und Wasserstoffperoxid als sehr instabil erwiesen.[60] In der Sulfidoxidsreaktion wurden mit 1,5 Äq H_2O_2 (eth) racemisches Sulfoxid und 40 % Sulfon erhalten. Insofern war diese Reagenz wahrscheinlich zu instabil. Die Erkenntnisse über die Stabilität der Peroxide bestätigten sich. Sie reicht vom Peroxid des 6,7-Dimethoxyisochinolin als überaus instabile Verbindung zu den stabileren Bromderivaten und korreliert mit der abnehmenden Basizität der Isochinoline.

Experimente zur Notwendigkeit des Isochinolines

Zur weiteren Überprüfung des vorgeschlagenen Übergangszustandes führten wir die Sulfidoxidation mit H_2O_2 in Gegenwart von MenthylCONH₂ **105** ohne Isochinoline durch. 1,1 Äq H_2O_2

$_{(eth)}$ ergaben 2 % ee und 41 % Sulfon, 2,2 Äq H_2O_2 $_{(eth)}$ ergaben 0 % ee und 81 % Überoxidation und 3,0 Äq H_2O_2 $_{(eth)}$ führten zu 100 % Sulfon.[95] Genauso wurden bei der Verwendung von Triethylamin anstelle eines Isochinolins auch nur racemisches Sulfoxid und 30 % Sulfon erhalten. Dies beweist, dass das Isochinolin nicht nur als Base dient, sondern *Reissert*-artig reagieren muss, wodurch auch der Einfluss der Substituenten am Isochinolin besser erklärbar ist.

Einfluss des H_2O_2 nach wässriger Aufarbeitung

Die Frage, ob restliches nach der wässrigen Aufarbeitung verbleibendes H_2O_2 bei der Oxidation von Methylphenylsulfid mit Isochinolinen und Menthylchloroformiat in Gegenwart von $Ti(OiPr)_4$ einen negativen Einfluss auf die Enantiomerenverhältnisse hat, wurde geklärt, indem zum einen in Gegenwart von einigen Milligramm MnO_2 aufgearbeitet wurde und zum anderen das Rohproduktgemisch säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt wurde. Im ersten Fall wurden 4 % ee und 32 % Sulfon bestimmt. Im zweiten Fall 6 % ee und 49 % Sulfon. Somit ist evtl. verbleibendes H_2O_2 in der Reaktionsmischung nicht nachteilig. Ausserdem können in der Produktlösung in jedem Falle nur geringe Mengen H_2O_2 verbleiben, weil es in CH_2Cl_2 generell sehr schlecht löslich ist.

3.1.2.7 Katalytische Versuche

Die äquimolaren Reaktionen der Oxidation von Methylphenylsulfid mit H_2O_2 , Isochinolinen und Menthylchloroformiat in Gegenwart von $Ti(OiPr)_4$ brachten teilweise sehr gute Ergebnisse, nun untersuchten wir das Oxidationsverhalten bei nicht stöchiometrischen Verhältnissen.

Wir arbeiteten mit 2,2 Äq. H_2O_2 $_{(eth)}$ und setzten je 50 mol % 5-Bromisochinolin, Menthylchloroformiat und $Ti(OiPr)_4$ ein. Bei schneller Peroxidzugabe erhielten wir nach 2 h Reaktionszeit zwar 27 % ee aber 78 % Überoxidation. Bei verkürzter Reaktionszeit von 0,5 h erzielten wir nur 3 % ee bei 70 % Sulfon. Bei langsamer Zugabe innerhalb von 2 h war das Ergebnis mit 10 % ee und 80 % Sulfon ebenfalls unbefriedigend.

Eine Verringerung auf der Reagenzien von 25 % bezogen auf Methylphenylsulfid erbrachte 12 % ee an Sulfoxid und 66 % Überoxidation.

In der Hoffnung unter echt katalytischen Bedingungen Erfolge erzielen zu können, erprobten wir verschiedene Bedingungen. Für die Oxidationsversuche verwendeten wir hauptsächlich niedrige Temperaturen ($-70^\circ C$). Es sollten sich Komplexe bilden und gleich darauf ihren Sauerstoff abgeben. Weil die entstehenden Hydroxyverbindungen sehr instabil sind, wäre eine Abspaltung unter Rearomatisierung und wiederholter Angriff eines Hydroperoxides möglich. Bei

Verwendung von H_2O_2 ist die Zugabe von Molsieb zwingend notwendig um entstehendes Wasser abzufangen, was sonst die Metallverbindungen als Oxide ausfallen liesse.

Tab. 16: Katalytische Sulfoxidierungen.^{a)}

Nr.	Isochinolin	Metallspezies	Sauerstoffträger 2,0 Äq	ev %
01	0,1 Äq 60	0,1 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth)	53 : 47
02 ^{b)}	0,1 Äq 60 .	0,1 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth) 4 h	0 : 0
03 ^{c)}	0,1 Äq 60	0,1 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth)	49 : 51
04 ^{d)}	0,2 Äq 60	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth) 3 h	0 : 0
05 ^{d)}	0,2 Äq 60	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	Übers. Oxone / NaHCO_3	46 : 54 (Spuren)
06	0,2 Äq 100	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth)	49 : 51
07	0,2 Äq 67	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth)	52 : 48
08	0,2 Äq 60	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	0,5 Äq DABCO*2 H_2O_2	49 : 51
09 ^{d)}	0,2 Äq 60	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	0,5 Äq DABCO*2 H_2O_2	48 : 52
10	0,2 Äq 100	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth) 4 h	52 : 48
11	0,2 Äq 100	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	0,5 Äq DABCO*2 H_2O_2	50 : 50
12 ^{d)}	0,2 Äq 67	0,4 Äq Ti(OiPr ₄)	0,5 Äq DABCO*2 H_2O_2	50 : 50
13 ^{d)}	0,2 Äq 67	0,4 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth)	50 : 50
14	1 Äq 60	0,2 Äq Ti(OiPr ₄)	H_2O_2 (eth)	-
15	1 Äq 60	1 Äq Ti(OiPr ₄)	1 Äq H_2O_2 (eth)	51 : 49
16	1 Äq 60	1 Äq Ti(OiPr ₄)	1 Äq tBuOOH (CH_2Cl_2)	52 : 48
17	1 Äq 60	1 Äq $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	1 Äq H_2O_2 (eth)	51 : 49
18	1 Äq 60	1 Äq $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	1 Äq tBuOOH (CH_2Cl_2)	50 : 50
19	1 Äq 60	1 Äq $\text{Mo}(\text{CO})_6$	1 Äq H_2O_2 (eth)	50 : 50
20	1 Äq 60	1 Äq $\text{Mo}(\text{CO})_6$	1 Äq tBuOOH (CH_2Cl_2)	51 : 49

21	1 Äq 60	1 Äq InCl ₃	1 Äq H ₂ O ₂ (eth)	50 : 50 (Spuren)
22	1 Äq 60	1 Äq InCl ₃	1 Äq tBuOOH (CH ₂ Cl ₂)	51 : 49 (Spuren)
23	1 Äq 60	1 Äq VO(acac) ₂	1 Äq H ₂ O ₂ (eth)	50 : 50
24	1 Äq 60	1 Äq VO(acac) ₂	1 Äq tBuOOH (CH ₂ Cl ₂)	51 : 49

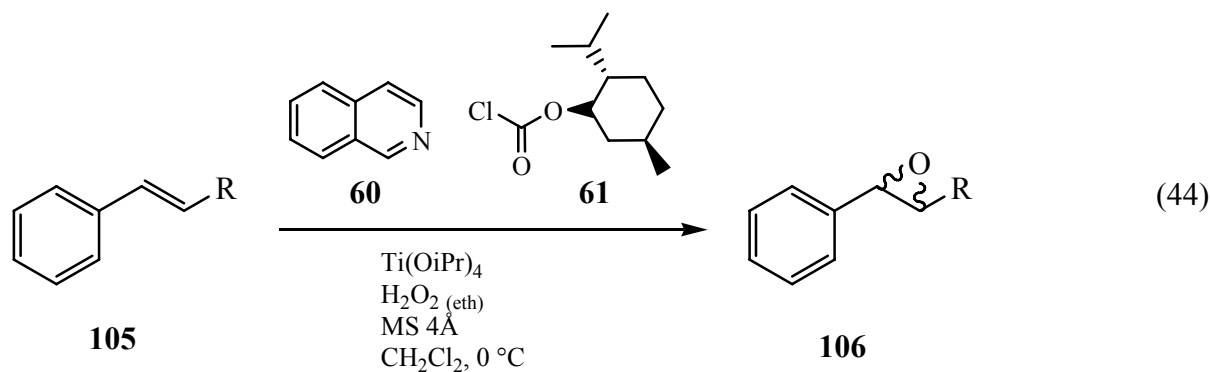
a) Lsm_(tr) CH₂Cl₂ - 40 / - 70 °C, (-)-(R)-Menthylchloroformiat **61** äquimolar zum Isochinolin **60**, 4-Bromisochinolin **100**, 6,7-Dimethoxyisochinolin **67**; b) + 1:1 NaCO₃ / KHSO₄; c) bei 0 °C; d): Lsm = CH₃CN

Neben dem klassischen Ti(OiPr)₄ experimentierten wir auch mit anderen Metallkomplexen und Lewis Säuren (Tab. 16). Ebenso machten wir Versuche mit verschiedenen Sauerstoffquellen. Neben etherischer Wasserstoffperoxidlösung benutzten wir auch *tert*-Butylhydroperoxid in Dichlormethan gelöst, den DABCO-Diwasserstoffperoxidkomplex[96] und „Oxone“.

In keinem der Fälle liess sich ein merklicher ee detektieren, meist dominierte ausserdem die Überoxidation. Somit ist das System (Isochinolin, Menthylchloroformiat, Metallspezies, Oxidationsmittel) nicht dazu geeignet in katalytischen Verhältnissen eingesetzt zu werden.

3.1.2.8 Anwendung des Sauerstofftransfersystems auf Alkene

Nach den Erfolgen mit der Sauerstoffübertragung auf Thioether erprobten wir unser System auch an Alkenen.



Allerdings liess sich bei Anwendung dieses Systems unter gleichen Bedingungen auf Styrol **107** bzw. Stilben **108**, nur geringste racemische Epoxidation erzielen. Auch verschiedene Variationen der Temperatur, Reagenzienverhältnissen und Reaktionszeiten verbesserten das Ergebnis nicht.

Weitere Versuche erstreckten sich auf die Anwendung von „Oxone“, auch mit Phasentransferkatalysator und den Einsatz von substituierten Isochinolinderivaten. Auch wurden andere Me-

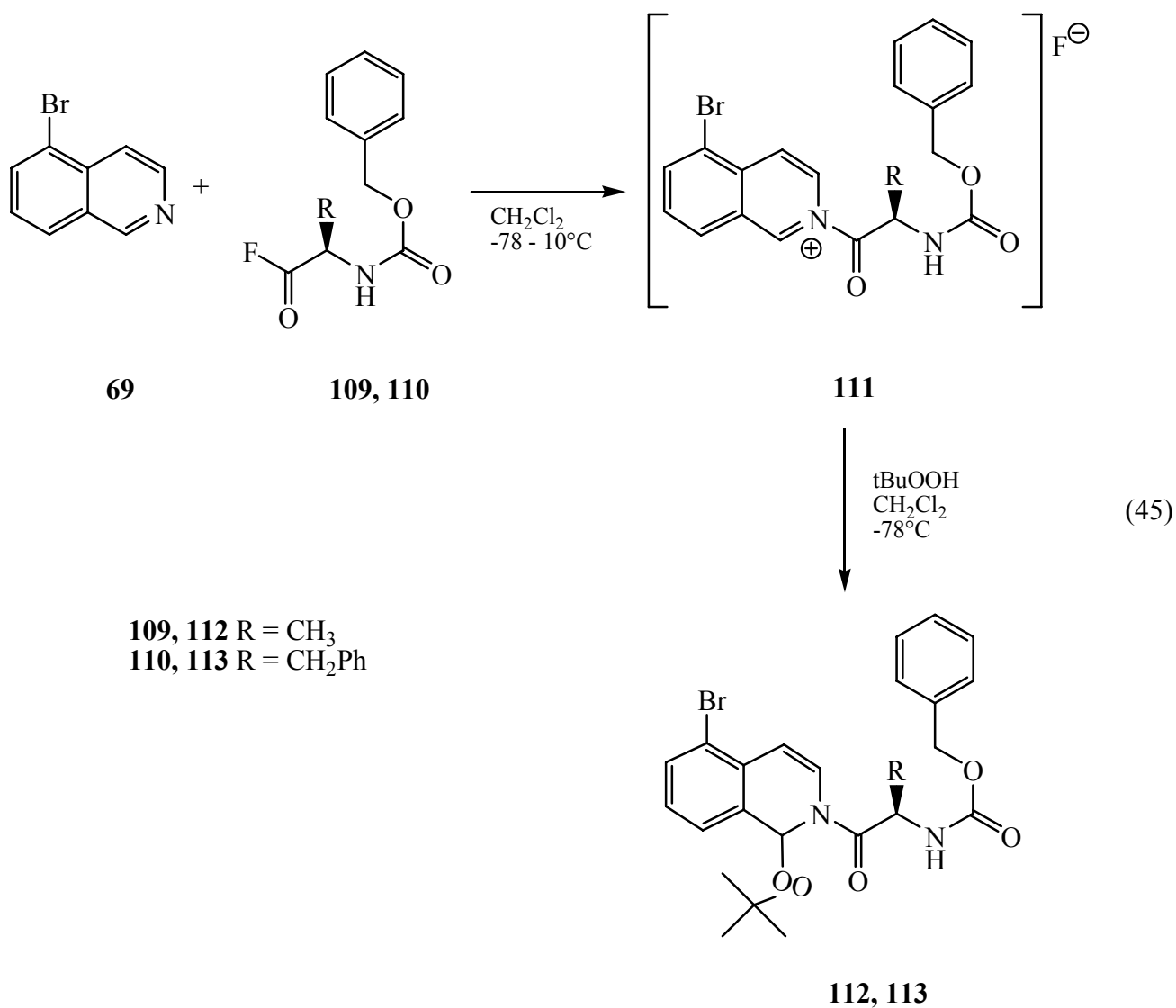
tallspezies als $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ benutzt, wie V_2O_5 , LaCl_3 , InCl_3 , CuCl_2 . Es konnte keine Steigerung der Epoxidation gefunden werden.

3.1.3 Isochinolin basierte Peroxide über Aminosäurefluoride

In Anlehnung an die guten Diastereomerenverhältnisse der *Reissert*-analogen-Reaktion mit C-Nukleophilen, welche von *C. Bender* in unserem Arbeitskreis mit N-geschützten Aminosäurefluoriden erzielt wurden, versuchten wir im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch 5-Bromisochinolin mit *Z*-Alaninfluorid bzw. *Z*-Phenylalaninfluorid und anschliessend *tert*-Butylhydroperoxid umzusetzen.[64]

Bekannterweise bilden die Aminosäurefluoride, welche auf wegweisende Arbeiten von *Carpi-no* zurückgehen, mit Isochinolin nur sehr langsam Iminiumsalze.[59,97,98,99] Im Normalfall ist daher der Zusatz von Lewis Säuren notwendig, wobei sich Aluminiumchlorid am besten bewährt hat. Durch Lewis Säuren wird aber auch der Zerfall von Peroxiden beschleunigt, was im Fall von Aluminiumchlorid sogar direkt mit dem Auge verfolgt werden kann.

Bei der Iminiumsalzbildung lässt man die Reaktionslösung von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ bis auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ auftauen, um überhaupt eine Bildung zu erhalten, die an einer meist rötlichen Verfärbung erkennbar ist. Nach Hydroperoxidzusatz konnten aber immer nur geringste Mengen an peroxidischem Produkt erhalten werden. Experimente mit BF_3 -Etherat als Lewis Säure, welches Peroxide nicht so schnell zersetzt und Ausdehnung der Bildungszeiten brachten keine Besserung. Dünnschichtchromatographische Analysen entsprachen bei **112** und **113** denen für von Menthyl abgeleiteten Peroxiden. Eindeutige NMR-Daten der isolierten Substanzspuren waren nur für **112** zu erhalten. HPLC MS Messungen zeigten zwar im Falle von **112** nur einen Hauptpeak, aber exakte Massensignale waren nicht zu messen.



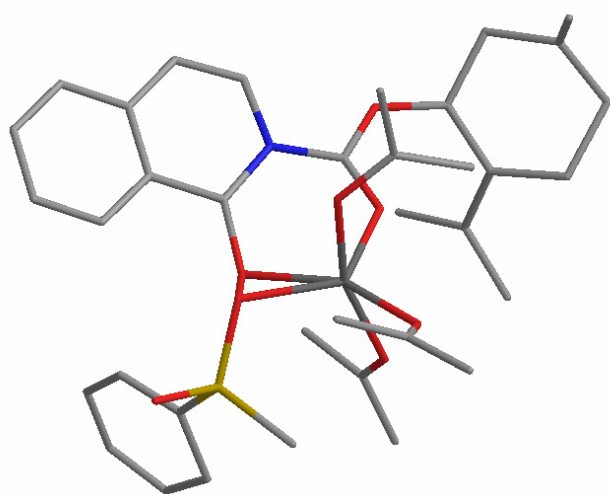
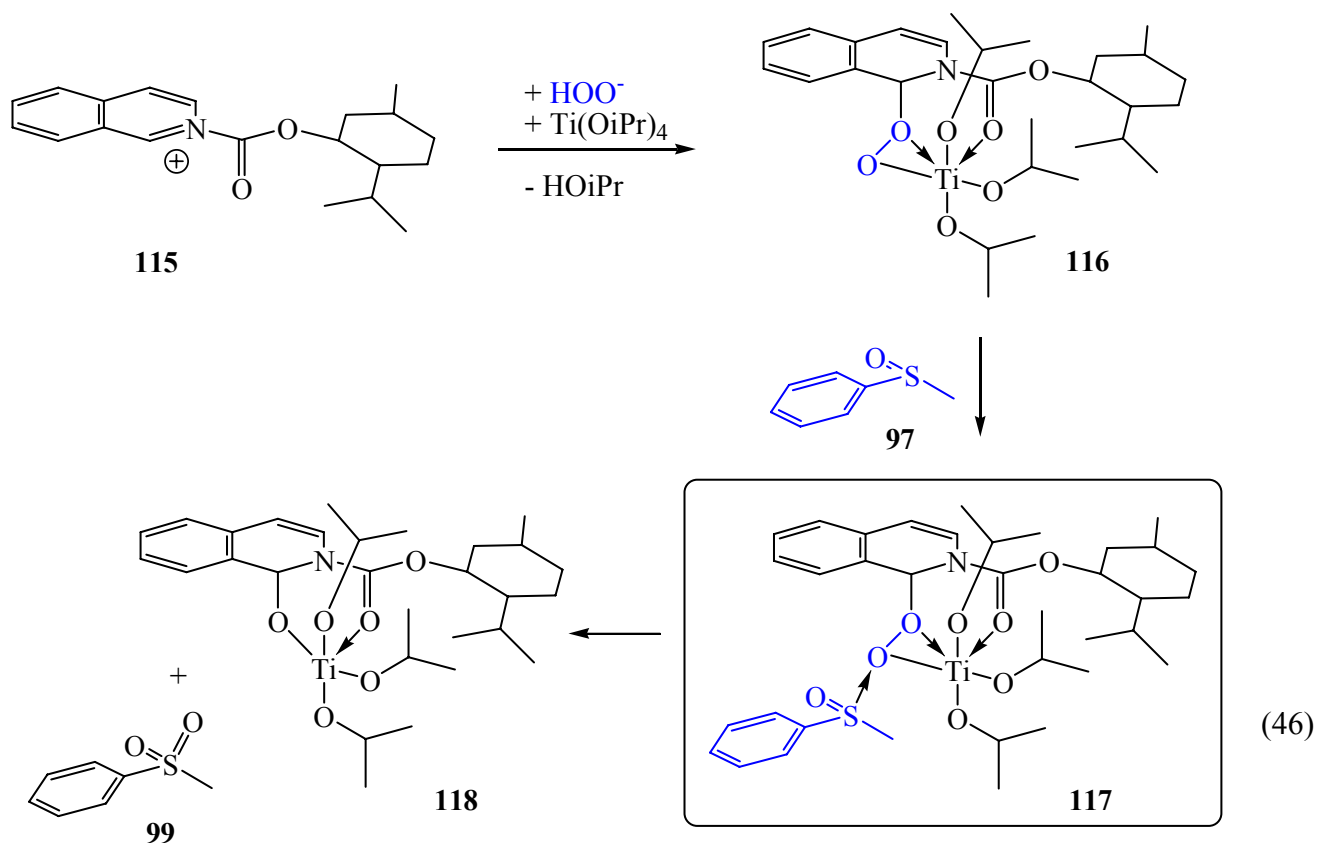
3.1.4 Diskussion der Ergebnisse mit Isochinolin basierten Peroxiden

Im Gegensatz zu den aus Isochinolin, Menthylchloroformiat und H₂O₂ erhaltenen *Reissert*-artigen Peroxidverbindungen, welche anfangs untersucht wurden, konnte durch die *in situ* Strategie mit den gleichen Reagenzien eine Lösung gefunden werden, Sauerstoff selektiv auf Sulfide zu übertragen. Hierbei liegt den Experimenten zufolge eine kinetische Racematspaltung zugrunde. Zuerst wird das Sulfid unselektiv zum racemischen Sulfoxid oxidiert. Anschliessend erfolgt eine selektive Weiteroxidation zum Sulfon. Der (-)-(R)-Menthylrest bewirkt eine schnellere Oxidation des (-)-(S)-Methylphenylsulfoxids, so dass das (+)-(R)-Methylphenylsulfoxid erhalten bleibt. Es konnte als bestes Ergebnis 51 % Sulfoxid mit 73 % ee bei vollständigem Umsatz erzielt werden.[93]

Wir gehen bei der Sauerstoffübertragung von einem Komplex mit Titan in einer verzerrten oktaedrischen Struktur aus (siehe auch Kap. 3.1.2.2.). Eher unwahrscheinlich sind Oxazirindinstrukturen, wie sie von *Bohé* bei ähnlichen Isochinolinen beschrieben wurden.[33,34,35] Ein Alkoholrest des Zentralatoms wird gegen peroxidischen Sauerstoff ausgetauscht. Somit kann dieser dann durch den sulfidischen bzw. im zweiten Schritt durch den sulfoxidischen Schwefel angegriffen werden (46). Dieser Vorgang gelingt nur dann, wenn das entstehende Wasser aus dem ersten Schritt von Molsieb abgefangen wird. Dabei muss Sauerstoff als Wasser von den *Reissert*-artigen Intermediaten wieder eliminiert werden. Es bildet sich das Iminiumsalz zurück und kann erneut H_2O_2 addieren.

Die Grafik zeigt eine mögliche Anordnung des Komplexes und dazu eine Kraftfeld optimierte Darstellung. Unberücksichtigt bleibt die Möglichkeit, dass sich dimere sauerstoffverbrückte Titankomplexe bilden, wie sie für die *Kagan*- und *Modena*-Systeme angenommen werden.[100] In unserem Fall wurde dies besonders bei den Experimenten mit den Vanadiumsäure-(V)-estern deutlich, die nur Enantiomerenüberschüsse gaben, wenn eine Spur Feuchtigkeit vorlag.

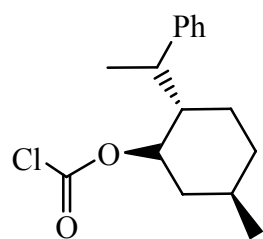
Von *Adam et al.* wird auch eine Koordination des Sulfoxidsauerstoffes an das Titanium diskutiert, welche zu einem starrerem Übergangszustand führt und somit die Stereoselektivität besser erklären kann.[31]



117

Von den *Reissert*-artigen Peroxidverbindungen aus Isochinolinen, (-)-(R)-Menthylchloroformiat und H_2O_2 bzw. *tert*-Butylhydroperoxid konnte durch NMR-Experimente und Vergleich ähnlicher Substanzen gezeigt werden, dass sie sich entgegen früherer Annahmen nicht mit hoher Diastereoselektivität bilden.

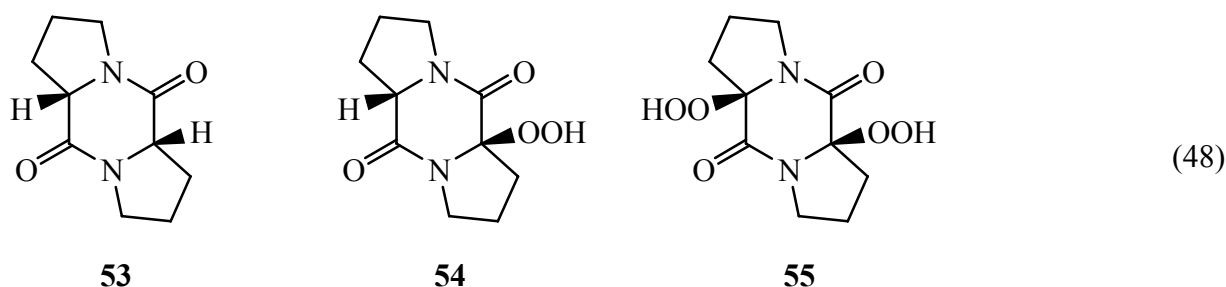
Möglicherweise könnten generelle Verbesserungen bei den Stereoselektivitäten erzielt werden wenn das Phenyl substituierte Menthylderivat **61-Ph** eingesetzt wird. Dieses ist allerdings weitaus teurer als das normale Menthylderivat **61**.

**61-Ph**

(47)

3.2 Diketopiperazinhydroperoxide

Wie schon in der Einleitung erwähnt, arbeitete *Schmidt* mit peroxidischen Derivaten von Diketopiperazinen, die eine N-Acylaminohydroperoxidstruktur aufwiesen, aber nur im Hinblick auf die (Bio-)Synthese verschiedener antibiotisch interessanter Pilzmetabolite. Bemerkenswert war, dass Diketopiperazine, auch als cyclische Dipeptide zu betrachten, einer starken Autoxidation unterliegen. Ein 3,6-Diethyl-1,4-dimethyl-2,5-piperazindion Präparat war, während längerer Aufbewahrung in einer schlecht verschlossenen Flasche, nahezu vollständig zu einer Mischung aus Mono- und Bishydroperoxid oxidiert worden. Mit *cyclo*(-L-Pro-L-Pro-) **53** wurden Bestrahlungsexperimente in Essigester mit 1 Mol % Benzophenon unter 5 bar Sauerstoff ausgeführt. Es bildeten sich bei nahezu vollständiger Umsetzung hauptsächlich das *cis*-Monohydroperoxid **54** und das *cis*-Bishydroperoxid **55**. Ebenfalls leicht durchführbar und mit besseren Ausbeuten an **54** verlief die Reaktion in einem nur mit Watte verschlossenen Kolben im Sommersonnenlicht. Dass hauptsächlich die *cis* Verbindungen aus den eingesetzten L-Aminosäuren entstehen ist darauf zurückzuführen, dass das gebildete Radikal nach der Wasserstoffabspaltung durch das angeregte Benzophenon schneller mit einem Sauerstoffmolekül reagiert als es Durchschwingen kann, was eine Epimerisierung bzw. Racemisierung zur Folge hätte. Experimente im Dunkeln mit Radikalstarter erbrachten ähnliche Ergebnisse wie diejenigen mit Licht und Benzophenon als Sensibilisator. Die Verbindungen waren durch NMR-Messungen und Drehwerte charakterisiert worden.[50,51,52,53,54,55,56]



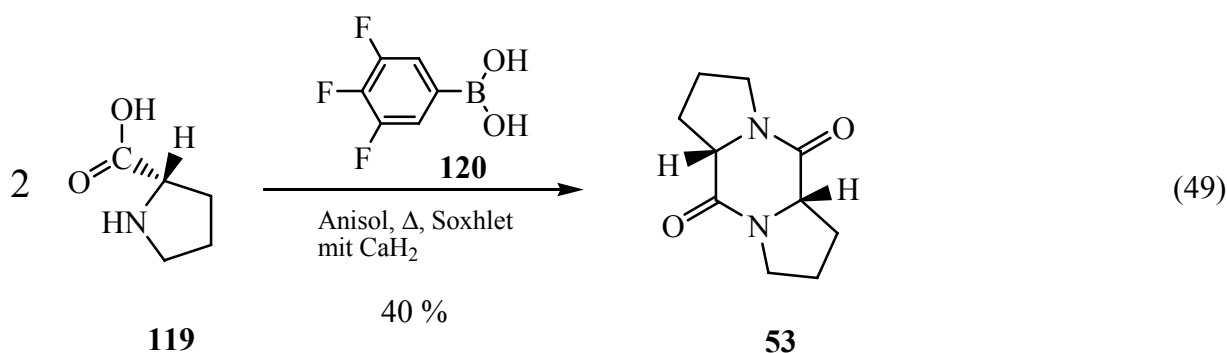
Weil diese Substanzen die N-Acylaminohydroperoxidzielstruktur aufweisen, anscheinend gut in reiner Form stereoselektiv zu erhalten waren und vor allem nach unserer Kenntnis während unserer Arbeiten noch nicht für Sauerstoffübertragungen eingesetzt worden waren, lag es für uns nahe, Diketopiperazinhydroperoxide herzustellen und in Oxidationsreaktionen einzusetzen.

3.2.1 Synthese

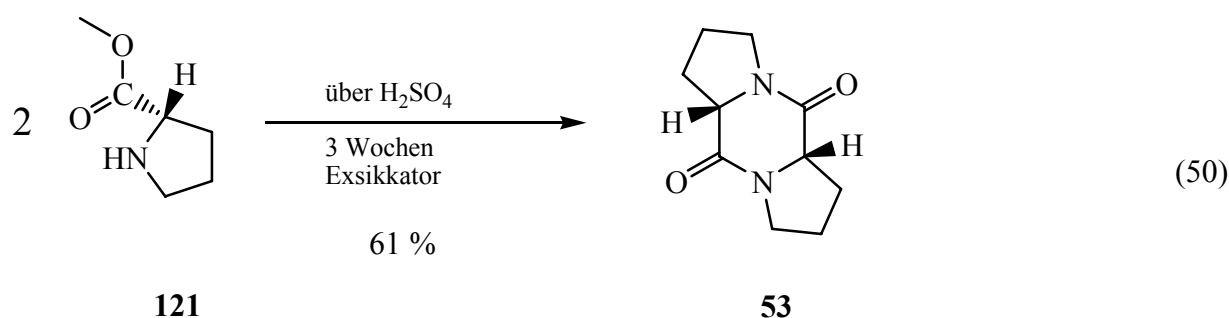
3.2.1.1 Synthese des cyclischen Dipeptides

In der Literatur fanden sich drei Methoden zur Synthese des *cyclo*(-L-Pro-L-Pro-) **53**. Erhitzen von L-Prolinmethylester für 48 h auf 150 °C. Dies ergibt zwar das Produkt in hoher Ausbeute, aber grösstenteils unter Racemisierung. Somit kam diese Methode für uns nicht in Betracht. Nach einem ähnlichen Prinzip kann man L-Prolinmethylester in einem Exsikkator für drei Wochen über konzentrierter Schwefelsäure bei Raumtemperatur stehen lassen. Dies gibt zwar nur mittelmässige bis gute Ausbeuten, aber dafür tritt nahezu keine Racemisierung ein.[53] Die dritte Methode war eine Vorschrift aus den *Organic Synthesis*, bei der L-Prolin mit einem Borsäurekatalysator **120** unter Wasserentfernung für einen Tag erhitzt wurde. Ohne nennenswerte Racemisierung sollte das Produkt in sehr guten Ausbeuten anfallen.[101] Bei allen drei Möglichkeiten muss das Rohprodukt durch Sublimation im Hochvakuum bei ca. 140 °C gereinigt werden. Die zweite und dritte Methode wurden durchgeführt.

Bei der exakten Durchführung der *Organic Synthesis* Vorschrift konnte trotz mehrmaliger Versuche kein Umsatz erzielt werden. Nachdem die Katalysatormenge und die Reaktionszeit verdoppelt wurden, konnten 40 % Produkt erhalten werden, welches allerdings gegenüber der Literatur ($[\alpha]_D^{20} = -137^\circ$, $c = 1$, CHCl_3) und späteren Ergebnissen einen schlechteren Drehwert ($[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$, $c = 1$, CHCl_3) aufwies und es somit zu einer teilweisen Racemisierung gekommen sein muss.



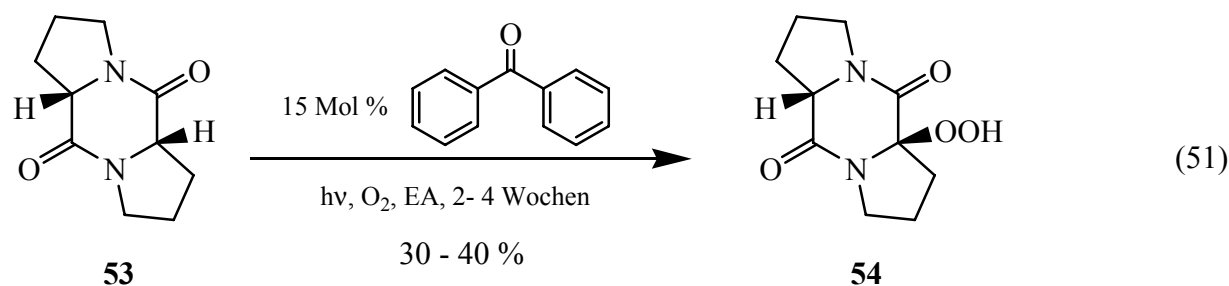
Für die Methode nach *Schmidt* verwendeten wir aus L-Prolin und Methanol mit SOCl_2 selbst hergestellten L-Prolinmethylester **121**[102]. Dieser wurde wie beschrieben im Exsikkator aufbewahrt. Das gereinigte Produkt **53** konnten wir reproduzierbar in 61 % Ausbeute und mit exzellenten Drehwerten ($[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$, $c = 1$, CHCl_3) erhalten. Somit war das für uns die Methode der Wahl.



3.2.1.2 Synthese der Diketopiperazinhydroperoxide

Zur Herstellung der Diketopiperazinhydroperoxide sind vier Methoden beschrieben worden. Diese sind 1. Stehenlassen von **53** in Essigester mit 15 Mol % Benzophenon im Tageslicht, 2. Durchleiten von Sauerstoff durch eine solche Lösung in einer Bestrahlungsapparatur unter intensiver UV-VIS Bestrahlung, 3. Erhitzen einer Lösung von **53** in Benzol mit AIBN als Radikalstarter unter 5 bar Sauerstoff in einem Autoklaven und 4. in Tetrachlormethan mit AIBN unter Sauerstoffeinleitung erhitzen.

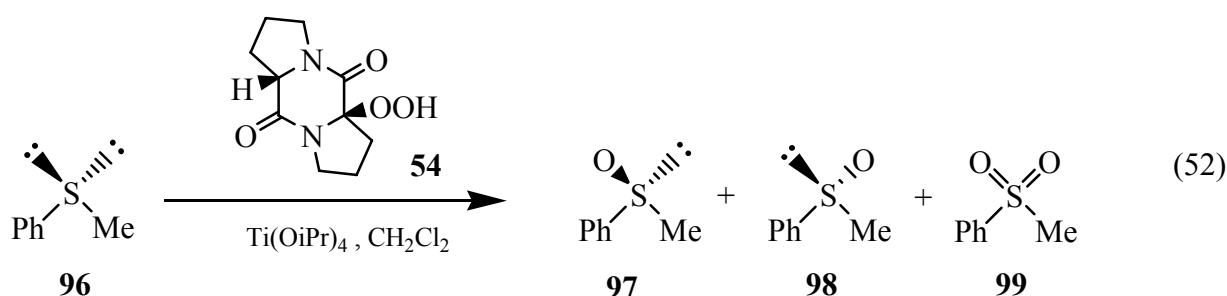
Alle Varianten ergaben in unseren Händen Produktgemische. Die erste Methode war unkompliziert in der Durchführung und erbrachte reproduzierbar nach säulenchromatografischer Reinigung 30- 40 % **54** mit sehr guten Drehwert ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -132^\circ$, Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -126^\circ$, $c = 1$, CHCl_3) neben mehreren peroxidischen Substanzen in jeweils geringen Mengen (literaturbekannte Nebenprodukte sind **55** und *trans*-Hydroperoxide). Unter intensiver Bestrahlung und mit Sauerstoffeinleitung wurde zwar ein ähnliches Produktgemisch erhalten, aber in schlechterer Verteilung, d.h. kein eindeutiges Hauptprodukt. Die Reaktion im Autoklaven war schlecht reproduzierbar, es konnte nur einmal **54** in mässiger Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion mit AIBN und Sauerstoffeinleitung unter Normaldruck erbrachte keine wesentliche Besserung gegenüber der einfachen Tageslichtreaktion, weshalb wir an dieser für die weiteren Arbeiten festhielten.



3.2.2 Sauerstofftransfer mit *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxid

3.2.2.1 Reaktionen des *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxids mit Thioethern

Nachdem es gelungen war, eines der uns interessierenden Diketopiperazinhydroperoxide enantiomeren- und diastereomerenrein, reproduzierbar darzustellen und zu charakterisieren, war es unser Ziel herauszufinden, ob sich mit diesem Hydroperoxid **54** Methylphenylsulfid und andere Methylarylsulfide stereoselektiv zum Sulfoxid mit möglichst wenig Sulfonbildung oxidieren lassen (52).



Wir führten die Reaktionen mit dem Hydroperoxid **54** in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ in trockenem Dichlormethan im Millimolmassstab durch. Zur Aufarbeitung wurde in Wasser, welches mit etwas NaHSO_3 -Lösung versetzt war, gegossen, um evtl. Nachoxidierung durch Reste an Peroxid zu vermeiden und mit Dichlormethan extrahiert. Dies war hier im Gegensatz zur vorherigen Thematik notwendig, weil das peroxidische Reagens in Dichlormethan löslich ist. Die Analysen wurden durch HPLC mit CHIRACEL Säulen durchgeführt.

Zunächst führten wir Versuche mit äquimolaren Verhältnissen bei 0 °C durch bzw. liessen von 0 °C aus langsam bis RT erwärmen 1, 2, 4 (Tab. 17). Es zeigte sich, dass das Sulfid zu über 60 % in das nahezu racemische Sulfoxid überführt worden war mit nur sehr wenig Überoxidation zum Sulfon. Demnach war als erster Erfolg mit dem Hydroperoxid **54** eine selektive Sauerstoffübertragung möglich.

Nun galt es herauszufinden, ob sich die Bedingungen so variieren liessen, dass sich signifikante Enantiomerenüberschüsse ergeben.

Wir senkten die Temperatur, die Reaktionen wurden bei -40 °C angesetzt und über Nacht bei -20 °C aufbewahrt. Dies brachte zunächst keinerlei Verbesserungen, auch eine Verdopplung der Menge an $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und des Hydroperoxids **54** zeigte keine Veränderungen 3 (Tab. 17).

Die entscheidende Variation war, zwei Äquivalente des Hydroperoxides **54** mit einem Äquivalent $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und einem Äquivalent Thioether bei -40 °C und über Nacht bei -30 °C umzusetz-

ten. Dies erbrachte 62 % Sulfoxid mit 32 % ee neben 38 % Sulfon. Dieses 2 : 1 : 1 Verhältnis schien überaus wichtig zu sein, auch wenn der Überschuss an **54** nicht reagierte, so muss er doch am aktiven Komplex beteiligt sein, Vers. 5, 6 (Tab. 17).

Wir senkten nun noch die Anfangstemperatur auf -60 °C bzw. warteten länger vor Zugabe des Thioethers, was allerdings keine Besserungen ergab 7. Bei Zusatz von Molsieb 4 Å und längeren Reaktionszeiten wurde fast nur noch Sulfon gefunden 8.

Bei dauerhaft tiefen Temperaturen wird die Reaktion eingefroren 9, 10.

Um die Reaktion besser einordnen und verstehen zu können, führten wir nun Versuche mit dem racemischen Sulfoxid des Methylphenylsulfides **96** durch. Beim Verhältnis 2 : 1 von **54** zu $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ fand eine fast vollständige Oxidation zu Sulfon **99** statt 11. Beim Verhältnis 1 : 1 wurden 40 % zum Sulfon oxidiert und bei den verbliebenen 60 % Sulfoxid zeigte sich ein kleiner Enantiomerenüberschuss von 3 % 12.

Wenn bei der Umsetzung von Hydroperoxid **54** mit Methylphenylsulfid ein Metallkatalysator ausgeschlossen wird, kommt es nur zu einer minimalen und fast racemischen Sulfoxidierung von 7 % 13.

Bei weiteren Untersuchungen setzten wir andere in der Literatur bekannte und für Sauerstofftransferreaktionen bewährte Metallkomplexe wie $\text{VO}(\text{acac})_2$ und $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ ein. Mit dem $\text{VO}(\text{acac})_2$ konnte erstaunlicherweise keine Oxidierungsreaktion beobachtet werden, trotz Überschuss an **54** 14. Beim Molybdänkomplex wurde ein vollständiger Umsatz zum racemischen Sulfoxid und Spuren von Sulfon beobachtet 15, 16. Bei Zusatz von Triphenylphosphin-oxid tritt bemerkenswerterweise eine leichte Umkehr der Enantiomerenverhältnisse ein, jedoch liess sich der Umsatz wegen des OPPh_3 nicht chromatografisch bestimmen.

Zur Erweiterung des Substratspektrums führten wir Experimente mit *p*-Methyl-, *p*-Chlor- und *p*-Nitroderivaten des Methylphenylsulfides durch. Das Methyl-*p*-tolylsulfid zeigte eine dem Methylphenylsulfid sehr ähnliche Reaktivität 18. Die beiden anderen Derivate liessen sich zwar oxidieren, zeigten aber kaum Enantiomerenüberschüsse, selbst wenn bei tiefen Temperaturen gearbeitet wurde 19, 20.

Tab. 17: Ergebnisse mit Thioethern

Nr:	Äquivalente ^{a)}	Besonderheit	T °C	S %	SO(S) %	SO(R) %	SO ₂ %	ee %
01	1:1:1		RT	32	32	34	2	3
02	1:1:1		0	33	31	34	3	5
03	2:2:1		-20	19	33	35	10	3
04	1:1:1	Charge von Be- strahlung	-20	18	33	33	16	0
05	2:1:1	/ andere Charge	-20	0 / 7	21 / 32	41 / 41	38 / 20	32 / 12
06	2:1:1		-30	9	28	49	14	27
07	2:1:1	3h vor Substrat- zugabe	-30	2	35	41	21	6
08	2:1:1	MS 4 Å, 4d	-30	0	3	5	91	25
09	2:1:1		-78	96	2	2	0	0
10	2:1:1	4d	-78	86	6	8	0	14
11	2:1:1	rac Me-SO-Ph	-30	0	4	4	91	0
12	1:1:1	rac Me-SO-Ph	-30	-	29	31	40	3
13	1:0:1	ohne Ti(OiPr) ₄	-30	93	3	4	0	14
14	2:1:1	VO(acac) ₂	-30	100	0	0	0	0
15	2:1:1	MoO ₂ (acac) ₂	-30	n.b.	54	46	0	8
16	2:1:1	MoO ₂ (acac) ₂	-30	0	45	41	14	5
17	2:1:1	OPPh ₃	-30	n.b.	40	30	30	14
Andere aromatische Reste im Substrat (-methylsulfid)								
18	2:1:1	<i>p</i> -Tolyl	-30	0	18	36	17	33
19	2:1:1	<i>p</i> -Chlorphenyl	-30	12	35	35	17	0
20	2:1:1	<i>p</i> - Nitrophenyl	-30	20	26	29	26	5

a) Diketopiperazinhydroperoxid **54** : $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$: Methylphenylsulfid **96**

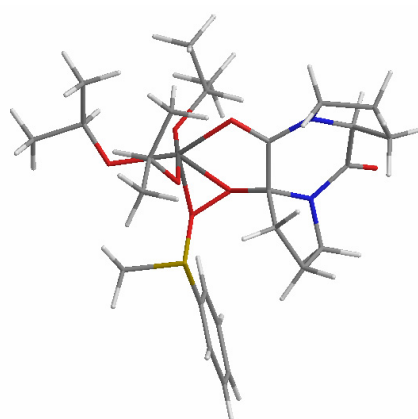
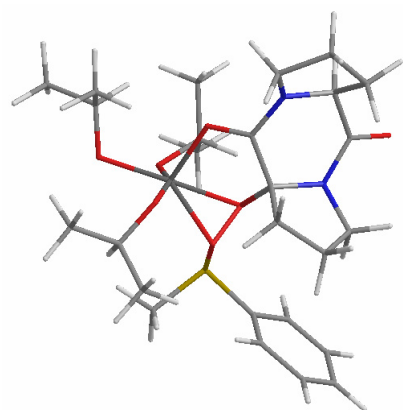
Diskussion der Sulfidoxidierung mit Diketopiperazinhydroperoxid **54**

Erstmalig konnte unseres Wissens gezeigt werden, dass sich mit optisch aktiven Diketopiperazinhydroperoxid **54** Thioether stereoselektiv zu Sulfoxiden oxidieren lassen. Der maximale ee betrug 32 %. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Enantiomerenüberschüsse primär nicht durch anschliessende kinetische Racematspaltung des gebildeten Sulfoxides entstehen, wie es z.B. bei *Adam* der Fall war, sondern direkt vom Hydroperoxid im ersten Oxidierungsschritt kommen, wie durch das Experiment mit racemischen Sulfoxid gezeigt werden konnte.[31] Bekannt war allerdings, dass zwischen Methylphenylsulfid und anderen substituierten Vertretern wie Methyl-(*p*-nitrophenyl)-sulfid grosse Unterschiede in Reaktivität und Enantioselectivität auftreten können.[88] Wie schon angesprochen neigen auch die mit unserem System durchgeführten Reaktionen zu Schwankungen in den Ergebnissen.

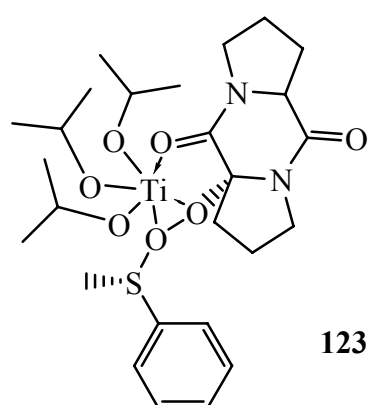
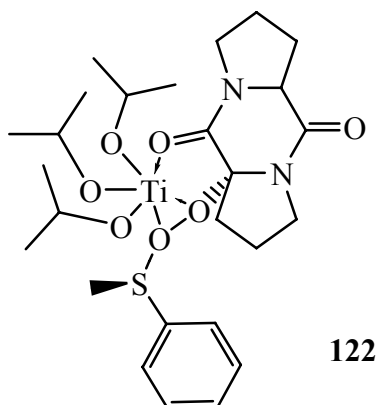
Abgeleitet von literaturbekannten Vorschlägen zu Übergangskomplexen bei Oxidierungsreaktionen mit Peroxiden schlagen wir die in Schema (53) gezeigten geometrieoptimierten Strukturen für Übergangszustände des Angriffs des Methylphenylsulfids vor.

Günstig (Bildung (R))

Ungünstig (Bildung (S))



(53)

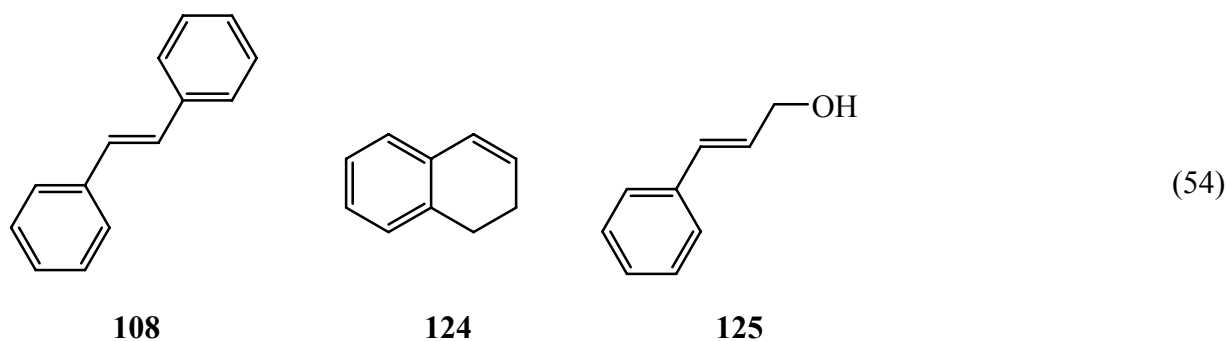


Das $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ verliert einen *iso*-Propylrest durch Substitution durch das Hydroperoxid. Zusätzliche Chelatisierung durch den anderen peroxidischen Sauerstoff sowie das Carbonylsauerstoffatom des Diketopiperazines ergibt einen verzerrten Oktaeder. Der mögliche Übergangskomplex zur Bildung des (R)-Sulfoxids ist 23 kcal/mol energieärmer, was mit unseren Befunden im Einklang steht. Unter anderen gibt es von *Potvin* und *Fieldhouse* intensive Studien zur Struktur der *Kagan – Modena* Katalysatoren zur Sulfidoxidierung, welche zahlreiche Modellkomplexe in Theorie und Praxis in ähnlicher Weise behandeln.[100] Bei der Darstellung ist die mögliche Beteiligung eines zweiten Peroxidmoleküls unberücksichtigt.

Zum Ende unserer Arbeiten zu den *Schmidtschen* Hydroperoxiden publizierte *Laschat* ähnliche Ergebnisse zur gleichen Fragestellung.[103] Jedoch erzielten sie keine Enantioselektivitäten bei der Sulfidoxidation.

3.2.2.2 Reaktionen des *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxids mit Alkenen

Wir setzten das *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxid **54** weiterhin in Epoxidierungsexperimenten von Alkenen ein. Als Substrate verwendeten wir in der Literatur gut bekannte und für solche Zwecke übliche elektronenreiche Alkene wie *trans*-Stilben, 1,2-Dihydronaphthalin und auch Zimtalkohol (Tab. 18).



Wiederum verwendeten wir Metallkomplexe, wie $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ und $\text{VO}(\text{acac})_2$, als Katalysator. Aus der Erfahrung mit Thioethern setzten wir meist 2 Äquivalente Hydroperoxid ein und variierten Temperatur, Reaktionszeiten, Wartezeit vor Alkenzugabe, damit sich evtl. reaktive Komplexe bilden können und Lösemittel. Die Lösemittel wurden vor allem geändert, um die Temperatur erhöhen zu können. Das Trifluorethanol wurde verwendet, weil fluoridierte Lösemittel mitunter besondere Effekte ausüben können.[104]

Bei Verwendung von *trans*-Stilben konnten wir lediglich in den Fällen 2, 3, 4 und 6 (Tab. 18) eine Reaktion feststellen, die jedoch aufgrund der Ausbeute (5 - 10 %) und ee's (12 %) unbefriedigend sind. Beim 1,2-Dihydronaphthalin war es in keinem Fall möglich das Epoxid zu erhalten. Beim Zimtalkohol war das Ergebnis vergleichbar. Wenn überhaupt, entstanden nur Spuren an Epoxid. Bei Versuch 21 fanden wir durch HPLC 16 % einer neuen Substanz mit sehr starkem negativen Drehwert, welche ein Ether des Zimtalkoholes mit dem Diketopiperazin sein muss.

Tab. 18: Ergebnisse der Epoxidation von Alkenen

Nr	Lsm	Äq:54:Kat.:Alk.	Temperatur (°C)	Zeit vor Alk. Zugabe (h)	Zeit (Tage)	Ausbeute (%) / ee (%)
<i>trans</i> – Stilben 108						
01	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)}	0 – RT	sofort	1	-
02	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)}	RT	sofort	1	10 / 0
03	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)}	RT	2	2	10 / 8
04	CH ₂ Cl ₂	2 : 2 : 1 ^{a)} MS	0 – RT	2	1	5 / 12
05	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)}	40 (5 h) – RT	sofort	1	-
06	CHCl ₃	2 : 2 : 1 ^{a)}	60 (5 h) – RT	sofort	1	13 / 0
07	Dioxan	2 : 2 : 1 ^{a)}	100 (5 h) – RT	1	1	-
08	CCl ₄	2 : 1 : 1 ^{a)}	RT	1	1	-
09	CF ₃ CH ₂ OH	2 : 1 : 1 ^{a)}	RT	1	1	-
10	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)b)}	RT	sofort	1	-
11	CH ₂ Cl ₂	2 : 2 : 1 ^{a)c)} MS	RT	1	1	-
12	CH ₂ Cl ₂	2 : 0 : 1	0 – RT	sofort	4	5 / 8
13	CH ₂ Cl ₂	2 : 0 : 1	40 (3h) – RT	sofort	1	-
14	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{d)}	-20 – RT	3	1	-
15	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{d)}	RT	sofort	1	-
16	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{d)}	RT	2	2	-
1,2-Dihydronaphthalin 124						
17	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)}	RT	sofort	1	-
18	CH ₂ Cl ₂	2 : 2 : 1 ^{a)} MS	RT	1	1	-
19	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{d)}	RT	sofort	1	-

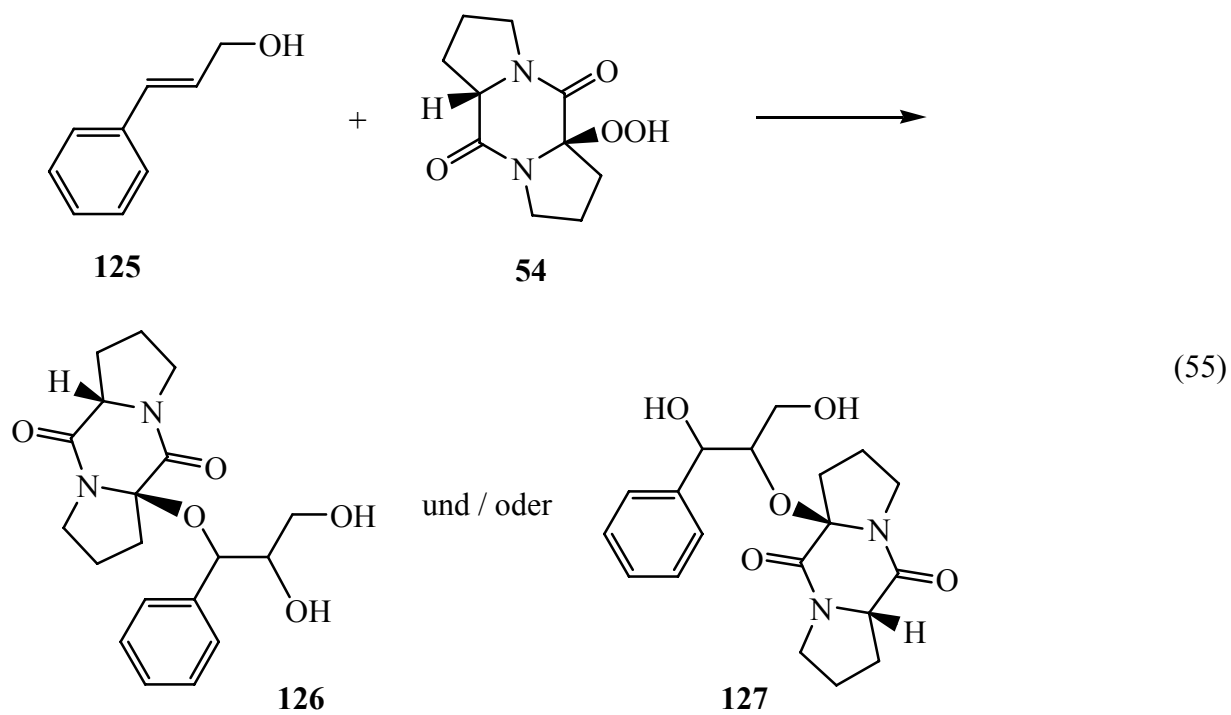
Zimtalkohol 125						
20	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{e)}	RT	1	1	-
21	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 ^{a)}	0 – RT	1	1	16 Adukt
22	CH ₂ Cl ₂	1 : 1 : 1	0 – RT	1	1	?
23	CH ₂ Cl ₂	1 : 1 : 1	0	1	1	?
24	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1	-40 – -20	1	1	?
25	CH ₂ Cl ₂	2 : 1 : 1 MS	0	1	1	?

a) Ti(OiPr)₄, b) 10 µl TiCl₄, c) 20 µl H₂O, d) MoO₂(acac)₂, e) VO(acac)₂

Diskussion der Alkenepoxidierung mit Diketopiperazinhydroperoxid **54**

Gegenüber nicht funktionalisierten Alkenen konnte erstaunlicherweise nahezu keine Reaktivität des Hydroperoxids **54** festgestellt werden und auch die Enantioselektivität war gering.

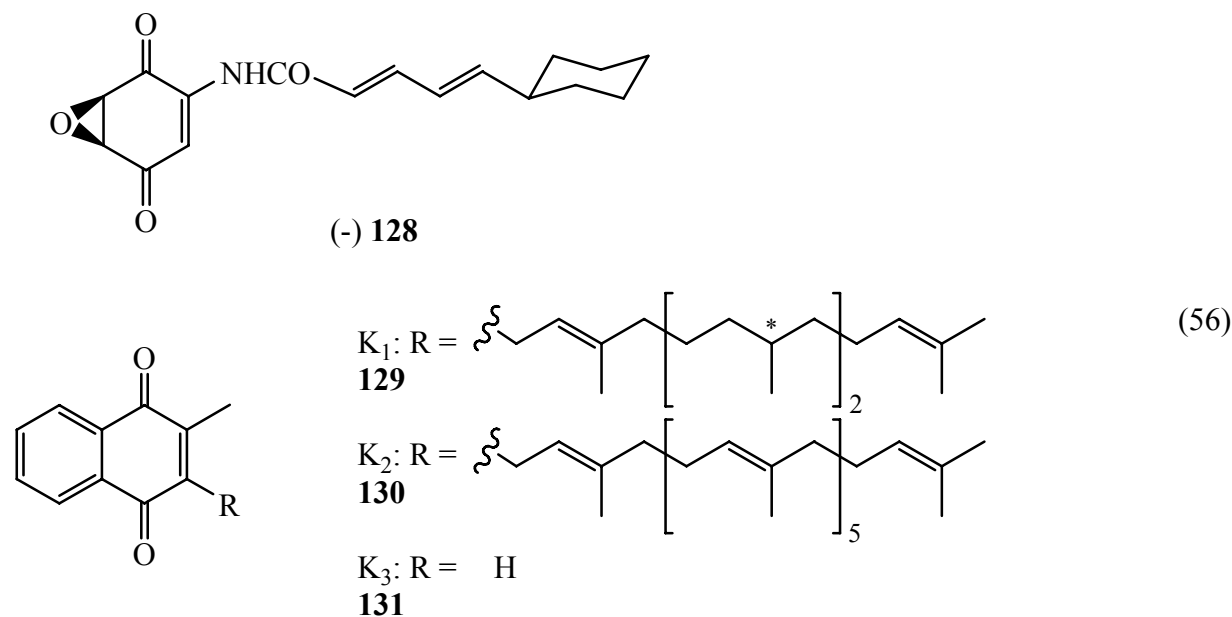
Bei der beobachteten Substanz bei Versuch 21 handelt es sich sehr wahrscheinlich um die Struktur **126** oder **127**. Bei Iminiumionen von Diketopiperazinen treten zwar auch leicht Isomerisierungen der Doppelbindung auf, wie in unserem Arbeitskreis früher schon eingehend untersucht wurde, was letztlich dazu führt, dass eines bzw. beide Stereozentren racemisieren (siehe auch Kapitel 3.2.3.1.).[105] Weil aber ein sehr starker negativer Drehwert, wie beim reinen **54**, gefunden wurde, wird dies ausgeschlossen. Diese These wird noch durch das UV-Spektrum aus der HPLC gestützt, denn **125** hat ein Spektrum von 200 bis ~ 290 nm, während das Spektrum des neuen Peaks nur bis ~ 240 nm geht. Somit ist die Doppelbindung nicht mehr vorhanden. HPLC ESI MS (+) Messungen zeigten auch Massenpeaks für das freie Triol, das Adukt des Triols mit dem abreagierten Reagens **126** und das Epoxid. Dies würde bedeuten, dass beim Zimtalkohol vermutlich das Epoxid entsteht, dieses aber weitgehend sofort weiterreagiert. Eine nähere Untersuchung fand bis zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht statt.



3.2.2.3 Reaktionen des *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxids mit Naphthochinonen

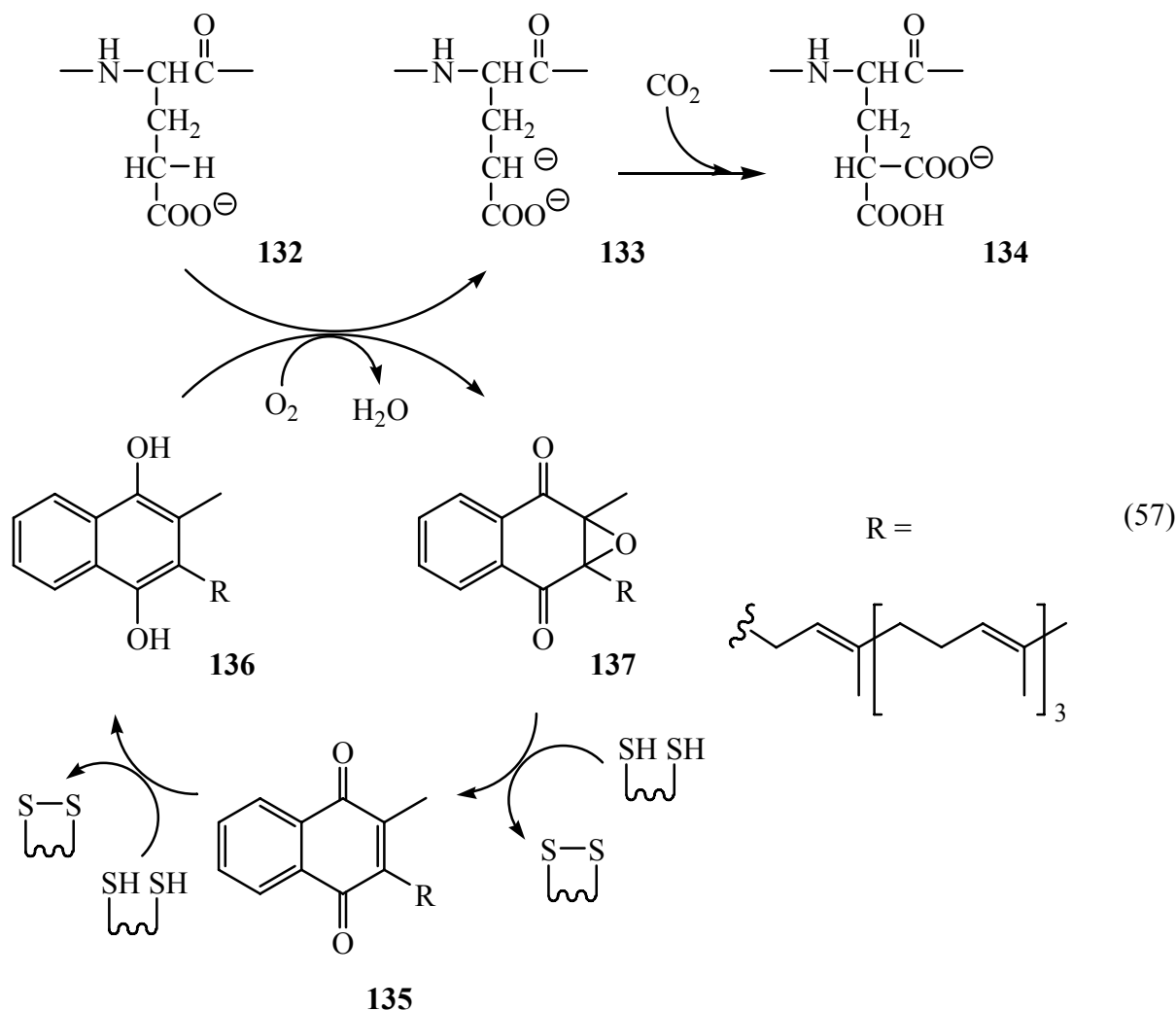
Als Sonderfall der elektronenarmen Alkene wandten wir uns auch α substituierten Naphthochinonen zu.

Exkurs: Neben Chinonepoxiden **128**, welche als Antibiotika bzw. Antikrebsmittel wichtig sind, kommen in der Natur vor allem Naphthochinone als Vitamine der K-Reihe vor. Es gibt drei Arten, die sich nur in der lipophilen Seitenkette unterscheiden.

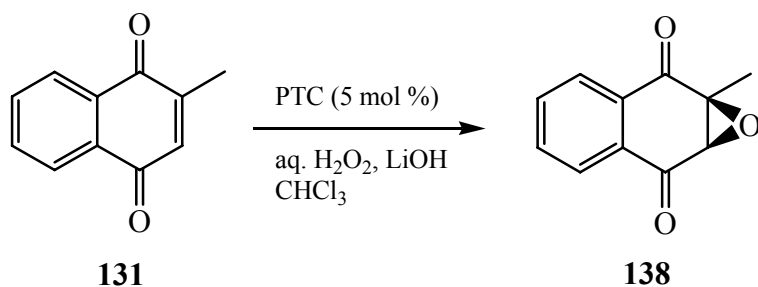


K_1 *Phyllochinon* **129** und K_2 *Menachinon* (*Farnochinon*) **130** treten besonders als Elektronenakzeptor für die Photosynthese in Chloroplasten und Bakterien auf. Der menschliche Körper wandelt die Ausgangsverbindung K_3 *Menadion* **131** mit Hilfe von Darmbakterien in die aktive Form um, welche wahrscheinlich eine Digeranyleinheit besitzt.[106] Die Folgen eines Vitamin K Mangels sind Neigung zu Blutungen und Blutgerinnungsstörungen, weil einige Gerinnungsfaktoren nicht in ausreichender Menge im Körper gebildet werden können. Es ist ein wichtiger Cofaktor bei der posttranslationalen Modifizierung der Blutgerinnungsfaktoren. Hierbei werden in Glutaminsäurereste **132** zusätzlich Carboxylgruppen eingeführt (Schema 57). Erster Schritt ist der Angriff eines Sauerstoffmoleküls auf das Hydrochinon; das sauerstoffhaltige Primärprodukt löst ein Proton von einem Glu-Rest im Protein ab, so dass ein Carbeniatanion entsteht, welches sich durch Anlagerung von CO_2 zum Carboxyglutamat **134** stabilisiert. Aus dem Hydrochinon **136** entsteht das Chinonepoxid **137**, das durch Sekundärreaktionen wieder über das Chinon **135** in das Hydrochinon zurückverwandelt wird.[107] Mit diesem biochemischen Hintergrund erscheint es sinnvoll sich auch den eher

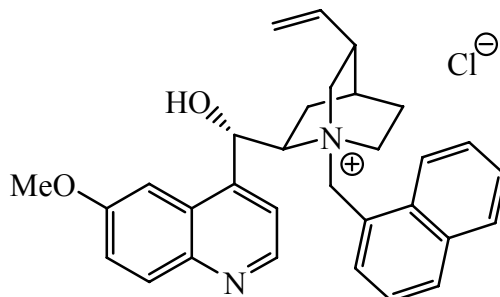
spezielleren Naphthochinon Epoxidierungen zuzuwenden. Als Elektronendefizit-Alken stellt Vitamin K₃ **131** eine Herausforderung besonders für enantioselective Epoxidierung dar.



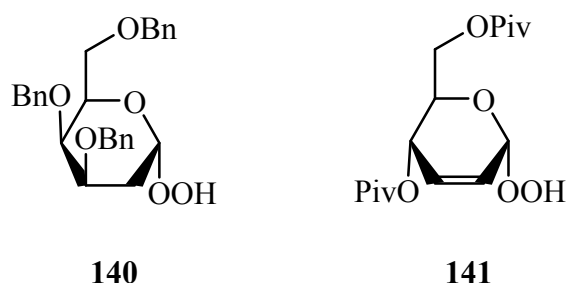
1998 beschrieb *Shioiri* eine katalytische asymmetrische Epoxidation substituierter Naphthochinone mit chiralen quaternären Ammoniumsalzen aus *Chinidin* unter Phasentransferbedingungen.[108] Beispielsweise konnten bei Raumtemperatur 82 % Produkt mit einem Enantiomeren-überschuss von 31 % erhalten werden. Bei tieferen Temperaturen traten allerdings keine nennenswerten Verbesserungen ein. Erst kürzlich (2007) berichtete *Berkessel* von Erfolgen mit einem von *Chinidin* abgeleiteten Phasentransferkatalysator **139**, welcher nach breit angelegten Untersuchungen bis zu 73 % Ausbeute bei 85 % ee für **138** ergab.[109,110]



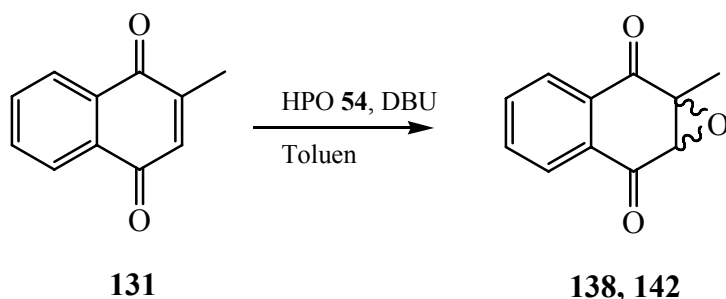
(58)

PTC =
139

In der Folgezeit berichteten *Chmielewski* und *Taylor* über asymmetrische Epoxidierungen des 2-Methylnaphthochinons **131** mit verschiedenen Zuckerhydroperoxiden, wie z.B. **140** und **141** (59). *Chmielewski* konnte mit **140** das Epoxid in guten Ausbeuten und 42 % ee erhalten.[111] *Taylor* erreichte mit **141** vergleichbare Ergebnisse. Versuche mit grösseren Substituenten als Methyl lieferten zwar teilweise geringere Ausbeuten erzielten aber dafür meist höhere Enantiomerenüberschüsse.[112,113]



(59)

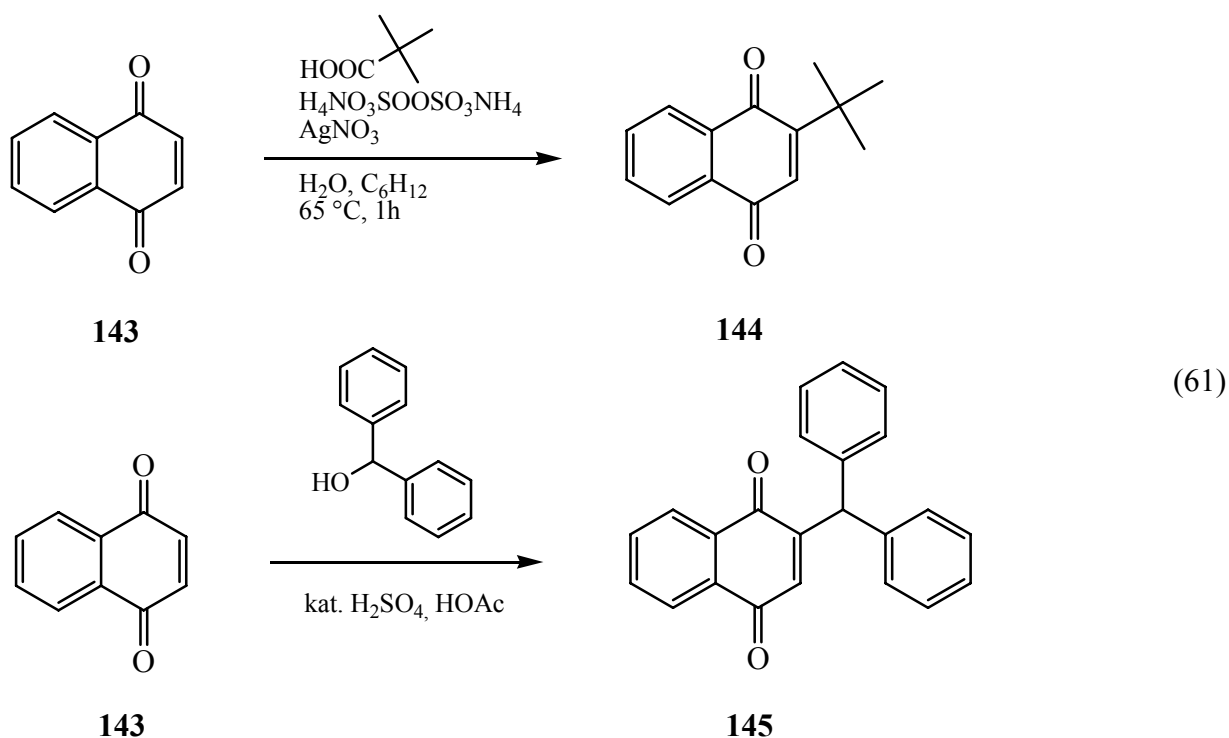


(60)

Wir setzten nun Methylnaphthochinon **131** mit dem *cis*-Monodiketopiperazihydroperoxid **54** in äquimolaren Verhältnissen und DBU in Toluol bei Raumtemperatur um (Schema 60, Tab. 19). Dies führte zwar zu praktisch vollständigem Umsatz zum Epoxid, allerdings im Rahmen der Messgenauigkeit nahezu racemisch. Die gleiche Reaktion bei 0 °C gab 89 % Umsatz und

4 % ee. Eine weitere Senkung auf -20 °C gab nur noch 61 % Epoxid, nun aber mit 8 % ee. Durch weitere Temperatursenkungen und Verlängerung der Reaktionszeit erhielten wir über 97 % Epoxid mit 10 % ee und bemerkenswerten 96 % Epoxid mit 14 % ee nach sechs Tagen bei -30 °C. Sehr tiefe Temperaturen (-78 °C) verlangsamten die Reaktion zwar, führten jedoch zu keinerlei Verbesserung der Enantioselektivität. Der Versuch, mit einer starken Base eine bessere Aktivierung zu erreichen, brachte gegenteilig kaum bzw. keinen Umsatz 10, 11 (Tab. 19).

Um zu überprüfen, ob sich mit sterisch anspruchsvolleren Naphthochinonsubstituenten bessere Selektivitäten herbeiführen lassen, stellten wir die beiden Derivate **144** und **145** her.[114,115,116] Mit **144** liessen sich mit *cis*-Monodiketopiperazihydroperoxid **54** nach neun Tagen bei -30 °C gerade 44 % Umsatz feststellen und Selektivitäten am Rande der Messgenauigkeit (Tab. 19). Bei **145** sah es noch schlechter aus. Selbst nach drei Wochen war der grösste Teil der Edukte noch unverändert, hierbei zeigte sich aber ein ee von 20 %.



Tab. 19: Epoxidierungsversuche von Naphthochinonen **131** (**144**, **145**) mit *cis*-Monodiketopiperazihydroperoxid **54**

Nr.	Substituent	Bedingungen	Edukt %	Epoxid a %	Epoxid b %	ee %
01	Me	RT	0	51	49	2
02	Me	0 °C, 5 h	11	46	43	4
03	Me	0 °C, 5 h + Nacht RT	1	50	49	1
04	Me	-20 °C, 5 h	39	33	28	8
05	Me	-20 °C, 5 h + Nacht RT	1	51	48	3
06	Me	-50 °C, 3 d -30 °C	3	53	44	10
07	Me	-30 °C, 6 d	4	55	41	14
08	Me	-78 °C, 6 d	74	14	12	8
09	Me	-25 °C, 3 d	2	53	45	8
10	Me	-30 °C, LiH	92	3	5	?
11	Me	-40 °C, MeCN, KOH	> 99	0	0	0
12	Me	-30 °C, MeCN, LiClO ₄	> 99	0	0	0
Substrat 144						
13	Ph ₂ CH	-30 °C, 9 d	56	21	23	5 (?)
14	Ph ₂ CH	-78 °C, 12 d	97	1	2	?
Substrat 145						
15	tBu	-30 °C	> 95	2	3	?
16	tBu	-78 °C	> 99	0	0	0

17	tBu	-30 °C, 7 d	> 99	0	0	0
18	tBu	-30 °C, 21 d	80	8	12	20 (?)

Diskussion der Naphthochinon Epoxidierung mit Diketopiperazinhydroperoxid **54**

Dies ist unseres Wissens die einzige Naphthochinon Epoxidierung mit einem von einer natürlichen Aminosäure abgeleiteten Hydroperoxid, die ausserdem Enantioselektivitäten aufweist.

Von *Adam* gibt aus dem Jahre 2002 Berichte zu asymmetrischen *Weitz Scheffer* Epoxierungen mit optisch aktiven Hydroperoxiden, bei denen auch Vorschläge für mögliche aktive Spezies unterbreitet wurden.[117] Von diesen abgeleitet ergab sich als aktives Intermediat **146**. Weitergehende Schlussfolgerungen auf den Übergangszustand des Angriffs des Naphthochinons sind ohne weiteres möglich.



3.2.3 Untersuchungen am Diketopiperazinhydroperoxid

3.2.3.1 NMR Zerfallsstudie

Um genauere Vorstellungen von dem Verhalten des Diketopiperazinhydroperoxids **54** zu erhalten, führten wir eine zeitabhängige NMR Studie durch. In Abb. 13 sieht man in der ersten Zeile a) ausgewählte Bereiche des ^{13}C -NMRs des reinen **54**. Im Bereich um 200 ppm ist zunächst kein Signal, bei 162,9 ppm und 168,8 ppm befinden sich die Signale der beiden Carbonylgruppen, wobei letzteres das der in der Nähe der Peroxogruppe befindlichen gehört. Das Signal bei 98,1 ppm ist auf das Kohlenstoffatom zurückzuführen, das die Peroxogruppe trägt. Abb. 13 b) gibt dieselben Bereiche wieder, einen Tag nachdem 0,5 Äq. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ zugesetzt wurden. Deutlich erkennbar sind die neuen Signale in allen drei Bereichen. Die dritte Zeile Abb. 13 c) wurde nach drei Wochen Aufbewahrung im Kühlschrank (0 °C) aufgenommen. Das Signal bei 89,4 ppm deutet auf eine C-OH Gruppierung hin, wie sie in dem Halbaminol **147** vorkommt. Ausserdem ist das Signal bei 98 ppm vollständig verschwunden, was den Abbau des Hydroperoxids beweist. Das Carbonylkohlenstoffsignal bei 162,9 ppm tritt ebenfalls nicht mehr auf und es gibt ein neues bei 166,0 ppm und ein sehr schwaches bei 207,2 ppm, welches zu einem Car-

bonylkohlenstoff neben einem Iminiumstickstoff passt, wie es am N-Acyliminiumslaz **148** auftritt. Demnach tritt bei dem sonst stabilen Hydroperoxid **54** bei Zugabe der Lewis Säure $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ die Aktivierung ein, welche direkt in den Zerfall des Hydroperoxides zum Alkohol übergeht und teilweise in einer Eliminierung endet. An das Iminiumion **148** kann in der Folge wieder ein Angriff eines Nukleophils erfolgen. Als Nukleophile befinden sich in der Lösung nur sauerstoffhaltige Reste vom *iso*-Propyl, abgespaltenes Hydroxid bzw. Hydroperoxid und möglicherweise durch Keto-Enol-Tautomerie entstandene Enole des Diketopiperazins. Anzeichen auf letztere sind jedoch in den NMR-Spektren nicht zu finden. Bei den vorangegangenen Oxidationsexperimenten auf Thioether, Alkene und Naphthochinone kann auf einen gleichen Ablauf geschlossen werden.

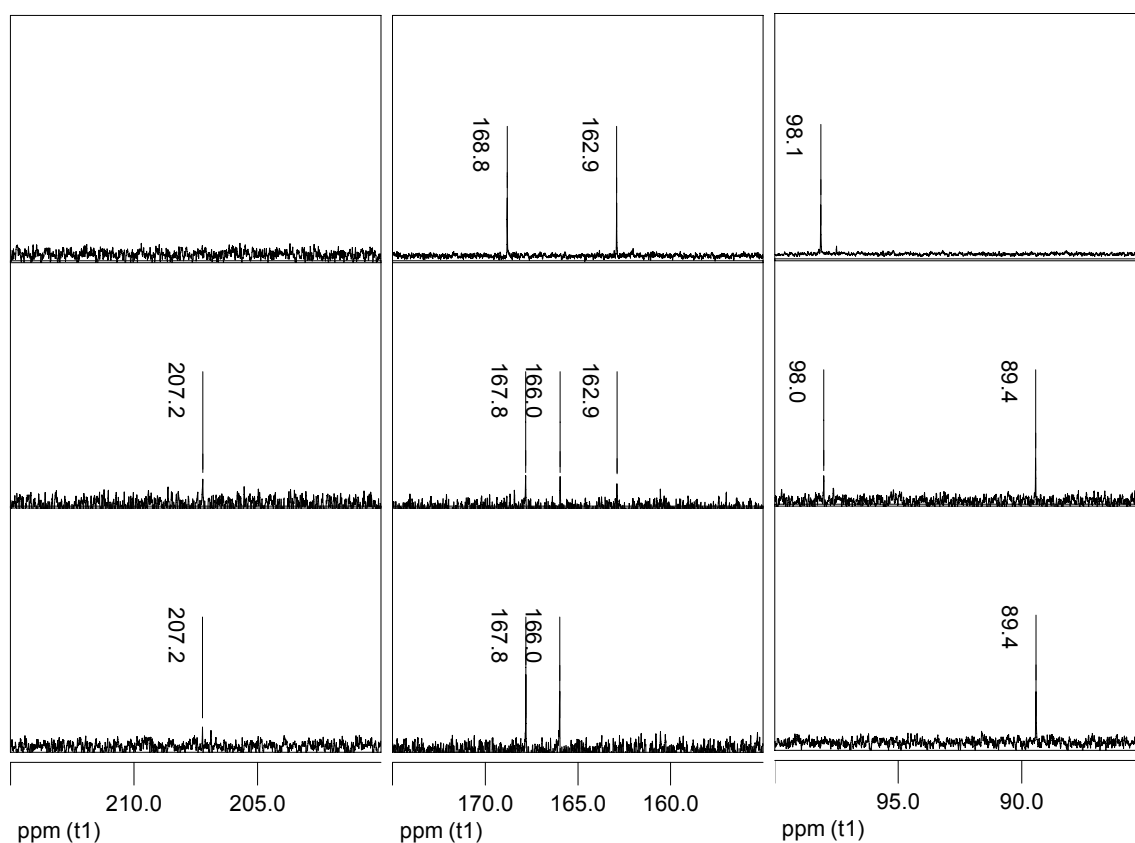
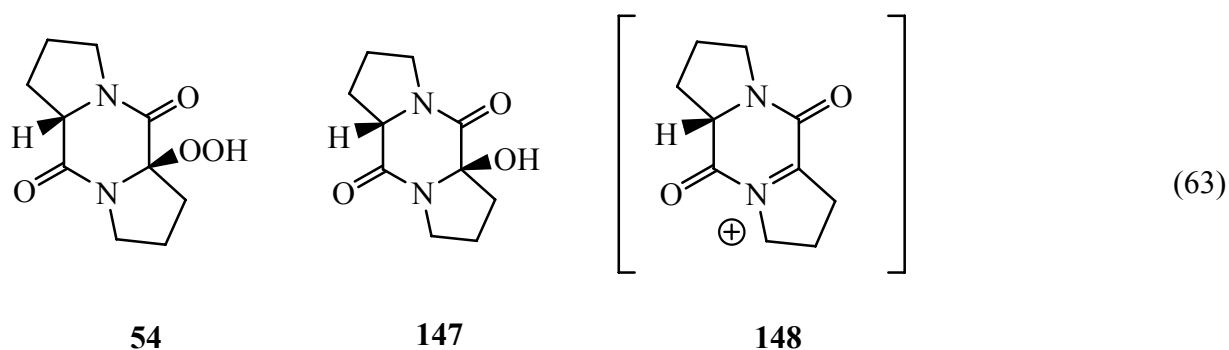
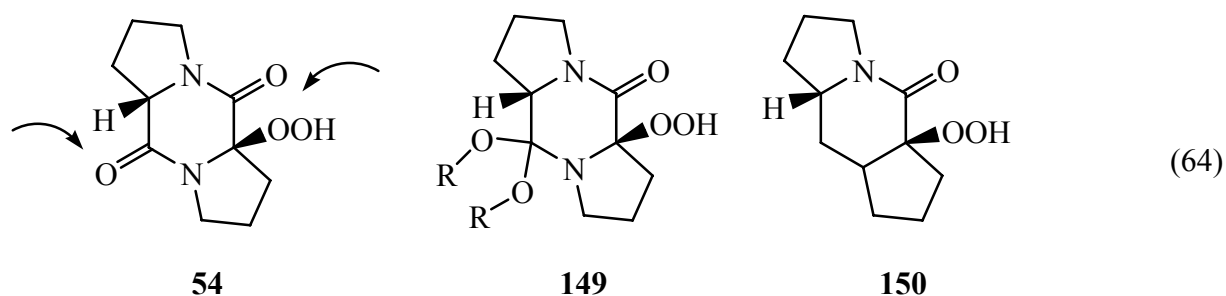


Abb. 13: NMR-Ausschnitte des Zerfalls des Hydroperoxides **54**. (von oben nach unten) (a): Frisch bereitete Lösung, b): Nach Zugabe von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und 24 h stehen, c): Nach drei Wochen Stehen im Kühlschrank)



3.2.3.2 Problem der vielen Lewis Base Zentren

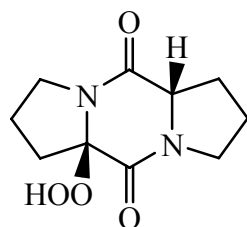
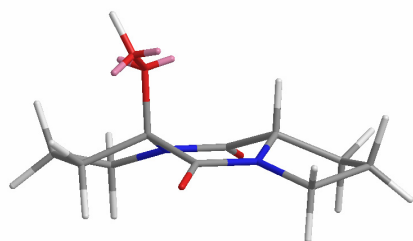
Ein wichtiger Grund, warum die Enantiomerenüberschüsse nicht zu verbessern waren, liegt sehr wahrscheinlich in dem Vorhandensein mehrerer Lewis Base Zentren, die eine eindeutige Stereodifferenzierung in **54** erschweren. Koordination kann an beide Ketogruppen erfolgen, aber aktive Komplexe werden, wie oben gezeigt, nur von der dem Hydroperoxid benachbarten Gruppe erwartet. Der Versuch, gezielt die ungewollte Carbonylgruppe zu acetalisieren (**149**), dürfte weder in der Durchführung noch in Effektivität von Nutzen sein. Die Struktur **150**, bei welcher der störende Carbonylsauerstoff fehlt und der dann als Lewis Base störende Aminstickstoff durch Kohlenstoff ersetzt ist, erscheint zwar sinnvoll, wäre aber in der Herstellung komplizierter und fällt vor allem nicht mehr in das in dieser Arbeit untersuchte Strukturmerkmal.



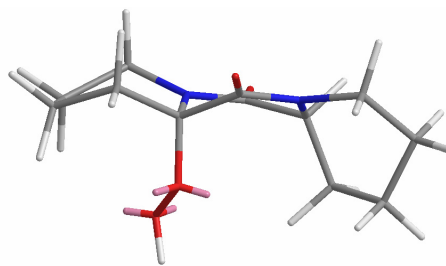
3.2.3.3 Ausblick

Gegenüber den gezeigten Ergebnissen mit dem vom Prolin abgeleiteten Diketopiperazin liesse sich vielleicht noch eine Verbesserung erzielen, wenn man von der verbreiteten natürlichen nicht proteinogenen Aminosäure Pipecolin ausgeht, die gegenüber Prolin eine sechs-Ringstruktur aufweist. Das korrespondierende Diketopiperazin wäre grösser und sperriger, was sich positiv auf die zu erzielende Stereoselektivität auswirken könnte. Das interessanteste Hydroperoxid wäre das D-L-*trans*-Monodiketopiperazinhydroperoxid **151** des Pipecolins. Die Hydroperoxidgruppe kann bei diesem fast halbkugelförmig umschlossen werden, wodurch die Richtung eines Angriffes wesentlich besser beeinflusst wird (Schema 65). Ihr Hauptnachteil ist der hohe Preis beider Enantiomere bzw. die aufwendige Synthese.[118]

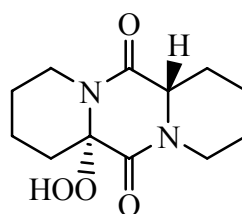
L-Prolindimer

**54**

D-L-Pipecolindimer



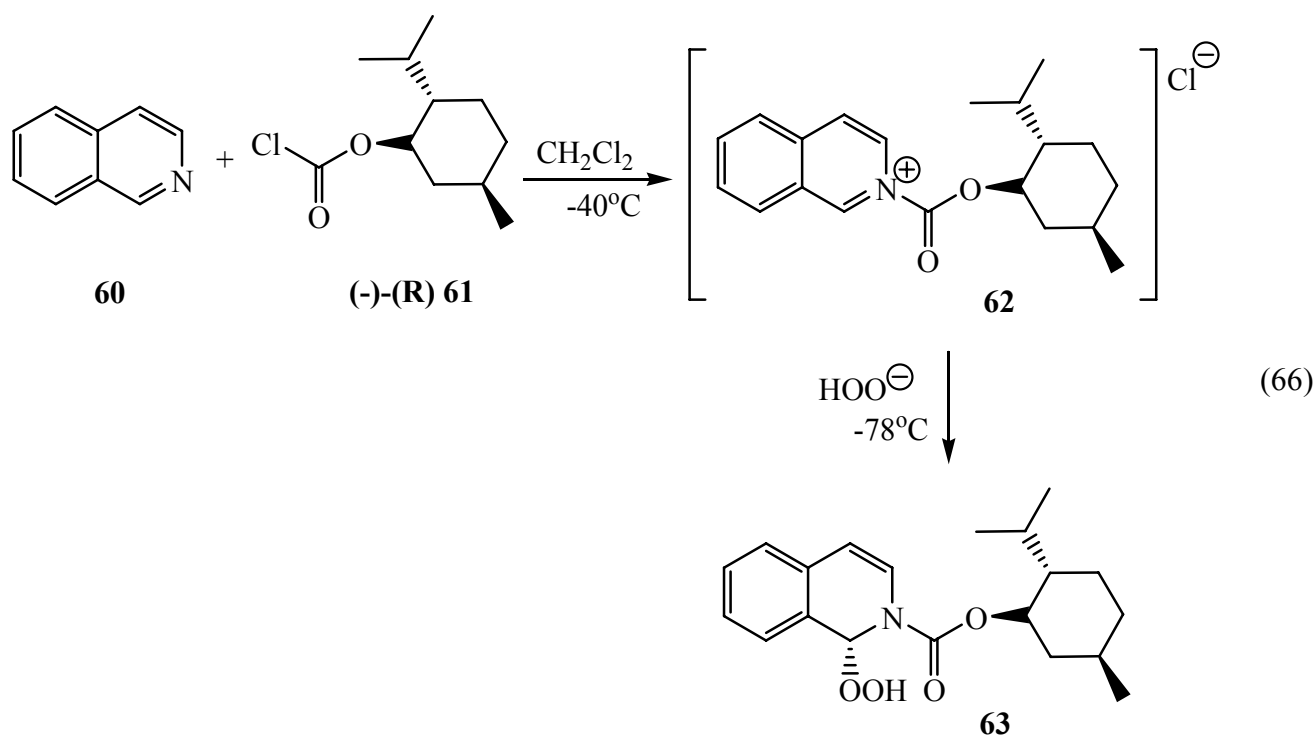
(65)

**151**

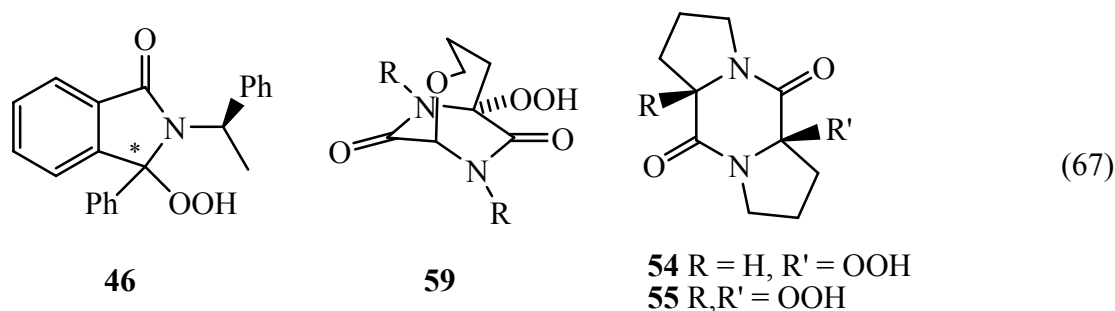
4. Zusammenfassung

In vorangegangenen Arbeiten war von uns ein Weg zur Herstellung von N-Acylisochinolinhydroperoxiden über eine *Reisert*-analoge-Reaktion von Isochinolinen mit Menthylchloroformiat und H_2O_2 gefunden worden. Diese Substanzen enthalten die kaum literaturbekannte N-Acylaminoperoxidstruktur. Erste NMR-Untersuchungen hatten ergeben, dass bei Verwendung von enantiomerenreinem Menthylchloroformiat zur Iminiumsalzbildung die anschließende Addition eines Peroxidnukleophils diastereoselektiv verläuft.[59,60]

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt es, genauere Erkenntnisse zur Struktur dieser N-Acylisochinolinhydroperoxide zu erhalten. Weiterhin sollte geprüft werden, ob sich mit diesen Substanzen Sauerstoffübertragungsreaktionen vorzugsweise stereoselektiv durchführen lassen.

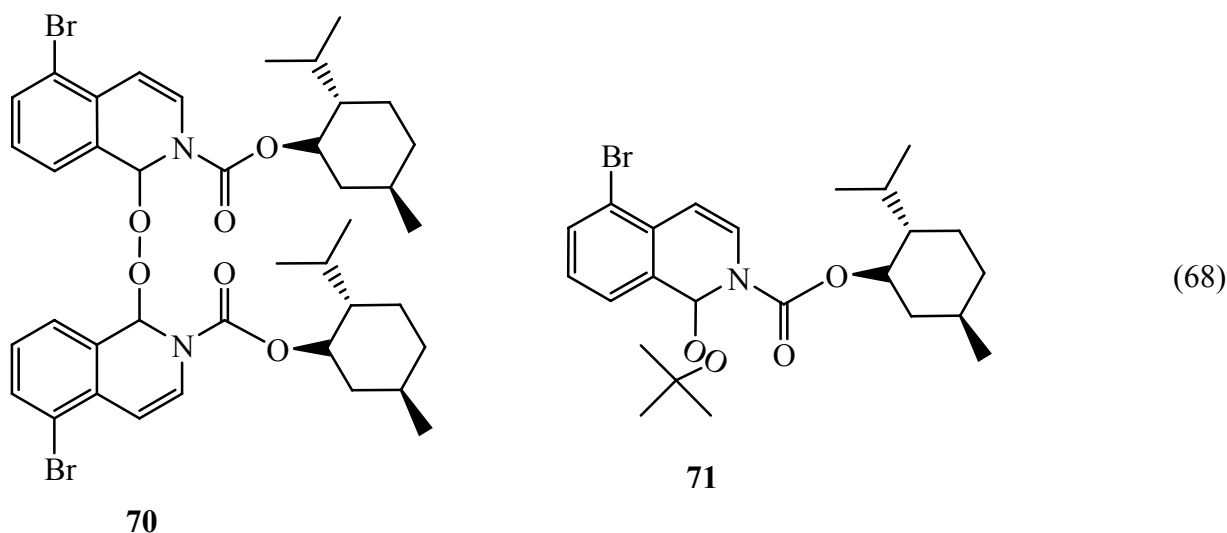


In der Literatur sind nur drei andere Typen stereochemisch reiner N-Acylaminohydroperoxide bekannt, die von *Rebek* (**46**), mit denen Oxidierungsexperimente durchgeführt wurden, die von *Williams* (**59**), welche zu aufwendig in der Herstellung sind, um mit ihnen zu oxidieren und die Diketopiperazine **54**, **55** von *Schmidt*, zu denen während unserer Arbeiten keine Sauerstoffübertragungsexperimente bekannt waren. Daher sollten Letztere auch in dieser Arbeit berücksichtigt werden.



Durch Herstellung stabilerer Bromderivate von **63** (Schema 66) konnten die Peroxide besser analysiert werden.

Es zeigte sich, dass bei den Reaktionen mit etherischer Wasserstoffperoxidlösung keine Hydroperoxide entstehen, sondern sich die Peroxide mit zwei Isochinolincarboxymethylresten **70** bilden. Mit *tert*-Butylhydroperoxid entsteht das entsprechende Peroxid **71**.

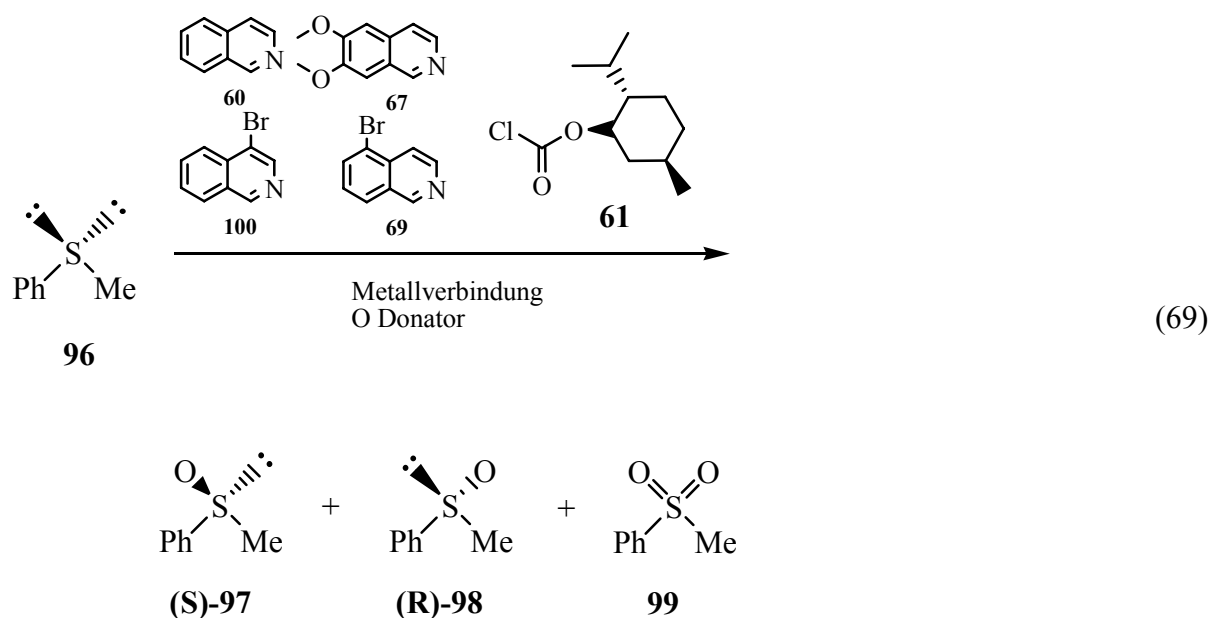


Anhand von NMR-Messungen und Vergleich mit Substanzen, die die CN-Gruppe anstelle einer OOR-Gruppe tragen, wurde in unserem Arbeitskreis und in der aktuellen Literatur gefunden, dass aus der Reaktion (66) Diastereomere in nahezu gleichen Anteilen hervorgehen und somit frühere Befunde revidiert werden müssen.[64,65] Beide Diastereomere verhalten sich jedoch

physikalisch sehr ähnlich und bei NMR-Messungen kommt noch der Effekt der Rotamerenbildung komplizierend dazu.

Sauerstoffübertragungsexperimente wurden hauptsächlich an Methylphenylthioether zur Sulfoxidierung und an Styrol bzw. Stilben zur Epoxidierung durchgeführt.

Die Peroxide wie **70** (Schema 68) als stöchiometrisches Reagenz eingesetzt, eigneten sich nicht für stereoselektive, metallkatalysierte Sauerstoffübertragungen auf Sulfide. Es kommt nur zu geringen Enantiomerenüberschüssen bei hauptsächlich Sulfonbildung durch Überoxidation. Daher wurde eine *in situ* Methode entwickelt, bei der aus Isochinolin und Menthylchloroformiat das Iminiumsalz gebildet wird und dann das komplexbildene Metall und anschliessend das Substrat und das Oxidationmittel zugegeben werden (69).

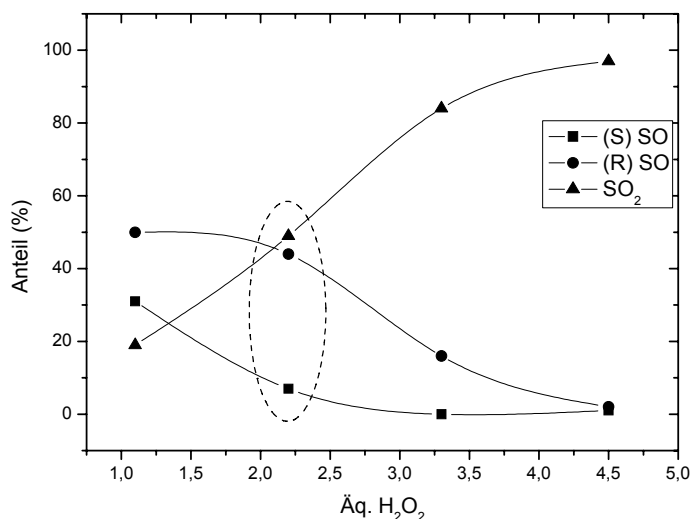


Schliesslich wurden bei Experimenten in stöchiometrischen Verhältnissen mit Vanadium-(V)-säureestern bei 0 °C leichte Enantiomerenüberschüsse an Sulfoxid gefunden, die den Ergebnissen zufolge durch kinetische Racematspaltung der primär gebildeten, wahrscheinlich racemischen Sulfoxide entstanden.

Mit $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ konnte in den Sulfoxidierungen eine bessere Reproduzierbarkeit erreicht werden und auch die Enantiomerenüberschüsse besserten sich. Der Ausgang der Oxidation hing massgeblich von der eingesetzten Menge an H_2O_2 und dem verwendeten Isochinolin ab. Erste Versuche ergaben sehr hohe Sulfonbildung, durch kürzere Reaktionszeiten konnte dies aber für 4-Bromisochinolin optimiert werden. Die Umsätze waren stets vollständig.

Tab. 20: Verbesserte Ergebnisse in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ mit 4-Bromisochinolin **100**

Äq. H_2O_2 (eth)	Anteil (%) Sulfoxid 97	Anteil (%) Sulfoxid 98	Ee (%)	Anteil (%) Sulfon 99
1,1	31	50	23	19
2,2	7	44	73	49
3,3	0	16	>99	84
4,5	1	2	-	97

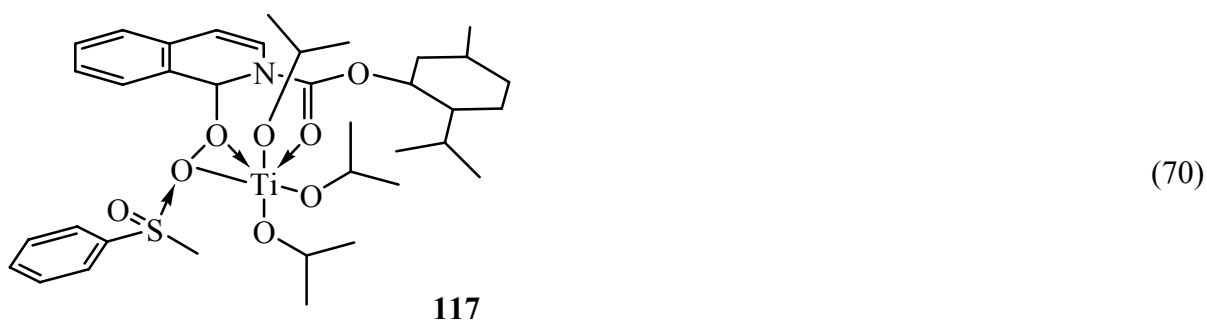
Abb. 14: Verbesserte Ergebnisse in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ mit 4-Bromisochinolin **100**

Nach der Zugabe von 2,2 Äq. H_2O_2 (eth) liegt ein Enantiomerenüberschuss von 73 % bei 49 % Überoxidation vor (siehe Markierung). Das heisst, es wurde das eine der beiden Sulfoxidenan-tiomere sehr selektiv nahezu vollständig weiteroxidiert, während das andere verblieb. Dies kommt der Idealvorstellung der kinetischen Racematspaltung sehr nahe.

Durch Kontrollexperimente wurde belegt, dass alle Komponenten zwingend erforderlich sind. Beispielsweise lassen sich die Isochinoline nicht durch ein einfaches Amin ersetzen und die Wahl des Isochinolins beeinflusst ebenfalls den stereoselektiven Ausgang stark. Für optimale Ergebnisse sind stöchiometrische Verhältnisse notwendig.

Somit gelang es, durch eine *in situ* Reaktion mit dem Isochinolin-Menthyl-System stereoselektive Sauerstoffübertragungsreaktionen auf Methylphenylsulfid durchzuführen. Für die Epoxidation von Alkenen fanden sich dagegen keine geeigneten Bedingungen.

Bei der Sauerstoffübertragung kann von einem Komplex mit Titan in einer verzerrten oktaedrischen Struktur **117** als Übergangszustand ausgegangen werden. Nicht gezeigt aber sehr wahrscheinlich ist die Möglichkeit, dass sich dimere sauerstoffverbrückte Titankomplexe bilden, wie sie für die *Kagan*- und *Modena*-Systeme angenommen werden. In unserem Fall wurde dies besonders bei den Experimenten mit den Vanadiumsäure-(V)-estern deutlich, die nur Enantiomerenüberschüsse gaben, wenn eine Spur Feuchtigkeit vorlag.



Für den zweiten Teil dieser Arbeit gelang es nach zahlreichen Versuchen, eines der *Schmidt*-schen Diketopiperazinhydroperoxide **54** reproduzierbar durch einfache Reaktionen in akzeptablen Ausbeuten und Mengen herzustellen.

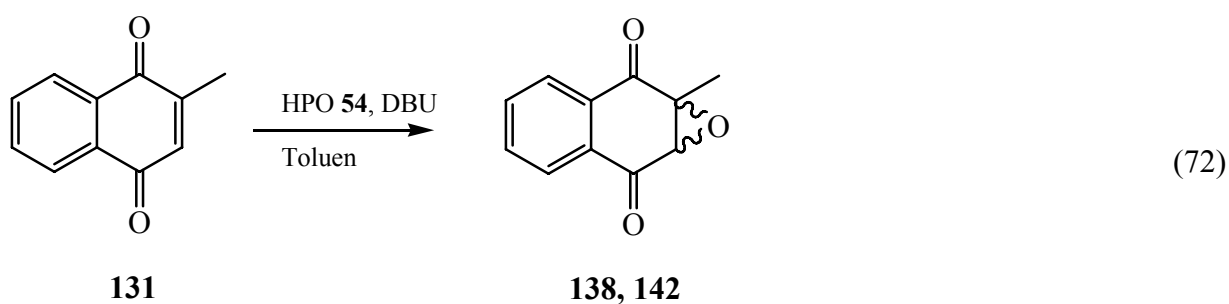


Für diese Substanz konnten nach umfassenden Untersuchungen Bedingungen gefunden werden, die Enantioselektivitäten bei Sulfoxidierungen erbrachten. Die entscheidene Variation war, zwei Äquivalente des Hydroperoxides **54** mit einem Äquivalent $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und einem Äquivalent Thioether bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ anzusetzen und über Nacht bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ umzusetzen. Dies erbrachte 62 % Sulfoxid mit 32 % Enantiomerenüberschuss neben 38 % Sulfon.

Dies ist unseres Wissens das bisher einzige Beispiel zur stereoselektiven Überführung eines Sulfides zum Sulfoxid durch ein optisch aktives N-Acylaminohydroperoxid. Insbesondere,

weil der Enantiomerenüberschuss nur auf der ersten Oxidierungsstufe, dem Sulfoxid, entsteht und nicht in Kombination mit einer kinetischen Racematspaltung, wie durch Einsatz von racemischen Methylphenylsulfoxid gezeigt werden konnte.

Einfache Alkene lassen sich nicht zufriedenstellend mit dem Diketopiperazinhydroperoxid **54** epoxidieren. Für den Sonderfall der Naphthochinone wie **131** als elektronenarme Alkene konnte in Toluol in Gegenwart von Aminen, speziell DBU eine stereoselektive Epoxidation mit einem maximalen Enantiomerenüberschuss von 14 % erreicht werden. Hierbei werden sehr gute Ausbeuten bis zu 96 % erzielt.



5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Die analytischen Daten wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern *AMX 300* bzw. *DPX 300* der Firma *Bruker* gemessen. ^1H -NMR-Spektren wurden bei 300 MHz und ^{13}C -Spektren bei 75 MHz aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm). Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale wurde anhand der zugehörigen DEPT-Spektren getroffen. Die Interpretation der ^1H -NMR-Spektren basierte häufig auf ^1H - ^{13}C -COSY- sowie ^1H - ^1H -COSY-Experimenten. Zur Beschreibung der ^1H -NMR-Signale dienen folgende Abkürzungen: s - Singulett, d - Dublett, t - Triplett, q - Quadruplett, m - Multiplett, br - breites Signal. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen, ausser wenn ausdrücklich draufhingewiesen. Die Bestimmung von Diastereomerenverhältnissen erfolgte aus dem Verhältnis der Intensitäten der ^1H -NMR-Signale oder aus dem Verhältnis der Intensitäten von ^{13}C -NMR-Signalen unter Einbeziehung von mindestens drei Signalpaaren. Bei Diastereomerenmischungen wurden, wenn möglich, nur die Verschiebungen des Hauptdiastereomers angegeben.

Massenspektroskopie: Die hochaufgelösten EI-Massenspektren (EI-HRMS-Spektren) wurden mit einem Gerät der Firma *Varian (MAT 711)* bei 70 eV aufgenommen, die hochaufgelösten ESI-Massenspektren (ESI-HRMS-Spektren) an einem *Finnigan LTQ FT*-Massenspektrometer, Thermo Electron (HU-Berlin) gemessen.

Elementaranalyse: Die Elementaranalysen wurden mit einem *Leco CHNS 932*-Analysator durchgeführt.

Schmelzpunkte: Die nicht korrigierten Schmelzpunkte wurden mit einem *Boetius*-Heiztischmikroskop der Firma *WAGEMA* gemessen.

Spezifische optische Drehung: Die spezifische Drehung wurde an einem *Perkin Elmer-241* Polarimeter gemessen. Die Messungen erfolgten bei einer Wellenlänge von 589 nm (100 x 3.5 mm Küvette). Die Konzentration c ist in g / 100 ml Lösung angegeben.

Angaben zu den experimentellen Bedingungen:

Dünnschichtchromatographie: Es wurden Kieselgel-60-Aluminiumplatten mit UV-Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht bzw. die folgenden Reagenzien. 1) Gemisch aus 1.0 g Ce(SO₄)₂ · 4H₂O und 2.5 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O in 100 ml 1.8 M H₂SO₄. 2) Iod. 3) Gemisch aus 3.0 g KMnO₄, 20.0 g K₂CO₃ und 5 ml 5%ige NaOH in 300 ml H₂O. 4) 5% Molybdatophosphorsäure in Ethanol. 5) 0.3% Ninhydrin in Ethanol/ Essigsäure. 6) 1.5 g N,N-Dimethyl-4-phenylendiammoniumdichlorid in 128 ml Methanol, 25 ml H₂O und 1 ml Eisessig, evtl. Erhitzen.

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase diente Kieselgel-60 (40 - 63 µm) der Firma *Acros*. Die verwendeten Eluenten wurden vor Gebrauch destilliert.

HPLC: Für die analytische HPL-Chromatographie wurden die folgenden Geräte unter den angeführten Bedingungen eingesetzt. HPLC-Anlage *Waters 2695 Alliance*, Photodiode-Array-Detektor *996 (Waters)*, ESI-MS-Detektor *ZQ 2000 (Waters)*, RP-18-5µm Säule (2.1 x 150 mm, *XTerra*), mobile Phase: Wasser : Acetonitril (0 : 100 bis 50 : 50), Fluss : 0.2 ml/min. Die HPLC-Lösungsmittel wurden von Firma *Baker* bezogen.

HPLC mit chiralem Trägermaterial: Hochdruckgradientensystem *322 (Kontron)*, UV-Detektor *DAD K-2800 (Knaur)*, Chiraler Detektor *IBZ Messtechnik*, Injektionsventil *7125* (10 µl, *Rheodyne*), verschiedene *Chiracel*-Säulen (*Daicel Chemical Industries LTD*), mobile Phase: *n*-Hexan : *i*-Propanol.

Allgemeine analytische Daten der Substrate:

Methylphenylsulfid OB-Säule (250 mm) LM: 8:2; Fluss: 0,8 ml/min; S: 6,9 min; SO (R): 13,7 min; SO (S): 22,5 min; SO₂: 77 min

Methylphenylsulfid OB-Säule (50 mm) LM: 9:1; Fluss: 2,0 ml/min; S: 0,6 min; SO (R): 1,8 min; SO (S): 2,6 min; SO₂: 7,7 min

Methyl(4-methyl)phenylsulfid OB-Säule (50 mm) LM: 9:1; Fluss: 2,0 ml/min; S: n.b.; SO (R): 1,5 min; SO (S): 3,3 min; SO₂: 9,9 min

Methyl(4-nitro)phenylsulfid OB-Säule (50 mm) LM: 9:1; Fluss: 2,0 ml/min; S: 1,6; SO (R): 10,4 min; SO (S): 13 min; SO₂: 33,7 min

Methyl(4-chlor)phenylsulfid OB-Säule (50 mm) LM: 9:1; Fluss: 2,0 ml/min; S: 0,6; SO (R): 1,7 min; SO (S): 2,5 min; SO₂: 7,4 min

Stilben OD-Säule (250 mm) LM: 95:5; Fluss: 0,5 ml/min; Ed.: 9,3 min; Epoxid a: 11,9 min; Epoxid b: 19,1 min.

1,2-Dihydronaphthalin OD-Säule (250 mm) LM: 95:5; Fluss: 0,5 ml/min; Ed.: 7,7 min; Epoxid a: 16 min; Epoxid b: 20 min.

Zimtalkohol AD-Säule (250 mm) LM: 8:2; Fluss: 0,5 ml/min; Ed.: 11,1 min; Epoxid a: 16,4 min; Epoxid b: 18,3 min.

2-Methyl-naphthochinon AD-Säule (250 mm) LM: 9:1; Fluss: 0,7 ml/min; Ed.: 10,1 min; Epoxid a: 11,8 min; Epoxid b: 12,7 min.

2-tert-Butyl-naphthochinon AD-Säule (250 mm) LM: 99:1; Fluss: 0,7 ml/min; Ed.: 7,4 min; Epoxid a: 10,2 min; Epoxid b: 11,7 min.

2-Benzhydryl-naphthochinon AD-Säule (250 mm) LM: 97:3; Fluss: 0,7 ml/min; Ed.: 15,9 min; Epoxid a: 20,3 min; Epoxid b: 29,5min.

Schutzgastchnik: Als Schutzgas diente Argon 4.8 (Messer-Griesheim). Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Vakuumpumpe (*Vakuumbraun*, ca. 10 mbar) verwendet. Die Reaktionsapparaturen wurden mit einem Heissluftfön im Vakuum ausgeheizt, abgekühlt und dann mit Argon befüllt.

Bestrahlung: Standard Tauchbrennerreaktor VEB Jenaer Glaswerke Schott & Gen. Jena mit Quecksilberhochdruckstrahler.

Lösungsmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höher-siedenden Verunreinigungen befreit. Lösungsmittel für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden wie folgt behandelt:[119] **THF** wurde mit KOH vorgetrocknet, zweimal über Natrium getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch unter Argon von Natrium/Benzophenon abdestilliert. **Diethylether** wurde dreimal über Natrium getrocknet und abdestilliert. **Dichlormethan** wurde mehrere Stunden mit Phosphorpentoxid gekocht und anschliessend unter Argon abdestilliert. **Toluol** wurde zweimal über Natrium getrocknet und abdestilliert

Verwendete Reagenzien: Chemikalien wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *Lancaster* und *Merck* bezogen. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, falls nichts anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

5.2 Versuchsvorschriften

5-Bromisochinolin 59

10 ml (84 mmol) Isochinolin **60** wurden bei 0 °C langsam zu 85 ml 12 M Schwefelsäure gegeben. Bei -25 °C wurden 19,66 g (111 mmol) N-Bromsuccinimid eingetragen. Es wurde 2 h bei -22 °C und 3 h bei -18 °C nachgerührt. Die entstandene Suspension wurde dann auf 750 ml Eis gegossen und mit konzentrierter Ammoniaklösung auf pH = 9 eingestellt. Das Gemisch wurde dreimal mit 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 400 ml 1 M Natronlauge, einmal mit 200 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. 15 g dunkelbrauner Feststoff. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch vorgereinigt (80 g KG, Cyclohexan:Essigester 7:3) gereinigt. Der resultierende braune Feststoff wurde mit wenig Dichlormethan in der Wärme gelöst und bei 80 °C in 80 ml 30 %iger Salpetersäure vollständig gelöst. Nachdem die Lösung wieder Rt hatte wurde sie bei 4°C aufbewahrt bis orangene Kristalle ausfielen. Diese wurden abgesaugt und aus 100 ml Wasser umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden in 80 ml konzentrierter Ammoniaklösung heiss gelöst und die ausfallende organische Substanz zweimal mit 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. 9,02 g (43 mmol, 51 %)

R_f = 0,26 (Cyclohexan:Essigester 7:3)

¹H NMR (CDCl₃) 7.47 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.96 (m, 3H), 8.65 (d, 1H, J=5.9 Hz), 9.24 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃) 119.4, 121.5, 127.4, 127.7, 129.6, 134,0, 135,0, 144.5, 152.7

5,8-Dibromisochinolin 114

Bei 0 °C wurden zu 17 ml konzentrierter Schwefelsäure 2 ml (17 mmol) Isochinolin **60** gerührt. Anschliessend wurden bei -25 °C 6,97 g (2,3 Äq., 39,2 mmol) N-Bromsuccinimid langsam zugeführt. Das Reaktionsgemisch wurde dann 1 h bei -20 °C - -15 °C gehalten, in einer 1 h auf Raumtemperatur gebracht und noch 1 h weitergerührt. Dann wurde auf 400 ml Eis gegossen, mit ca. 100 ml konzentrierter Ammoniaklösung neutralisiert und dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (260 g KG, Cyclohexan:Essigester 7:3). 1,9 g (6,6 mmol, 39 %)

R_f = 0,6

EA (C₉H₆NBr) = C: 37,5; H: 1,8; N: 5,0; Br: 54,6 (ber.: C: 37,7; H: 1,8; N: 4,9; Br: 55,7) (Spuren an Monobromprodukt)

¹H NMR (CDCl₃) 7.76 (d, 1H, J=8.0 Hz); 7.87 (d, 1H, J=8.0 Hz); 8.04 (d, 1H, J=6.0 Hz); 8.76 (d, 1H, J=5.8 Hz); 9.65 (s, 1H).

Etherische Wasserstoffperoxidlösung

50 ml 70 %ige wässrige Wasserstoffperoxidlösung (1 mol) wurden mit 300 ml Diethylether geschüttelt. Die Lösung wurde von abgesetztem Wasser getrennt, mit ca. 15 g Na₂SO₄ getrocknet und in ein Vorratsgefäß mit 15 g frischem Na₂SO₄ dekantiert. Man erhält eine ca. 10 %ige Lösung (3 mmol/ml).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1): Darstellung der *Reisert*-Verbindungen aus Menthylisochinolinium-Salzen mit Hydroperoxiden

Zu einer Lösung von 0,48 mmol des Isochinolines in 15 ml trockenem Dichlormethan wurden bei -40 °C 0,48 mmol (-)-(R)-Menthylchloroformiat (bzw. andere Säurehalogenide) zugesetzt. Nach ca. 60 min während derer die Lösung leicht gelb wird, wurde sie auf -78 °C abgekühlt. Anschliessend wurden 0,48 mmol Hydroperoxid in Form einer 3 M Lösung zugespritzt. Nach 60 min wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, getrennt und nochmal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (80 g KG, Cyclohexan:Essigester 7:3) gereinigt. Die peroxidischen Verbindungen kommen stets bei ca R_f = 0,9. Sie liegen als wachsartige wollweisse Feststoffe vor.

Di(2-(1R)-menthyloxycarbonyl-5-brom-1,2-dihydroisochinolin) peroxid 70

¹H NMR (CDCl₃) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 4.76 (m, 1H, CHO), 6.35 (d, 1H, J=8.0 Hz, CH_{ar}), 6.70 (m, 1H), 7.16 (m, 2H, CH_{ar}), 7.44 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H, J=1.0Hz, J=8.0 Hz, CH_{ar}), 7.74 (d, 1H, J=7.6 Hz, CH_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃) 16.3 (CH₃), 29.6 (CH(CH₃)), 21.9 (CH₃), 23.2 (CH₂), 26.3 (2 x CH(CH₃)), 31.5 (CH₃), 33.6 (CH₂), 41.0 (CH₂), 46.7 (CH), 81.3 (CHO), 84.0 (CHOO), 106.4 (C_{ar}), 109.9 (C_{ar}), 120.3 (C_{ar}), 124.9 (CHN), 127.2 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 153.4 (CO).

HRMS (+ESI) $C_{40}H_{50}Br_2N_2NaO_6$ ber.: 835,1933 gef.: 835,1953

1-tert-Butylperoxy-2-(1R)-menthyloxycarbonyl-5-brom-1,2-dihydroisochinolin 71

1H NMR ($CDCl_3$) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 1.19 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.76 (dt, 1H, $J=4.5$ Hz, $J=11.0$ Hz), CHO), 6.41 (m, 1H, CH_{ar}), 6.91 (m, 1H, CHOO), 7.14 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.26 (m, 1H, CH_{ar}), 7.38 (m, 1H, CH_{ar}), 7.62 (dd, 1H, $J=1.1$ Hz, $J=8.0$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 16.3 (CH_3), 20.6 ($\underline{CH}(CH_3)$), 21.9 (CH_3), 23.4 (CH_2), 26.3 (5 x $CH(\underline{CH_3})$), 31.5 (CH_3), 33.8 (CH_2), 40.1 (CH_2), 46.9 (CH), 81.0 (CHO), 83.5 ($OC(\underline{CH_3})$), 84.0 (CHOO), 106.4 (C_{ar}), 109.9 (C_{ar}), 120.3 (C_{ar}), 125.5 (CHN), 127.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 131.4 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 150.6 (CO).

1H NMR (DMSO- D_6) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 1.19 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.76 (dt, 1H, $J=4.5$ Hz, $J=11.0$ Hz), CHO), 6.30 (s br, 1H, CH_{ar}), 6.88 (m, 1H, CHOO), 7.24 (dt, 1H, $J=1.3$ Hz, $J=7.8$ Hz, CH_{ar}), 7.25 (m br, 1H, CH_{ar}), 7.58 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $J=2.8$ Hz, $J=8.0$ Hz, CH_{ar}).

HRMS (+ESI) $C_{24}H_{34}BrNNaO_4$ ber.: 502,1569 gef.: 502,1565

Di(2-(1R)-menthyloxycarbonyl-4-brom-1,2-dihydroisochinolin) peroxid 72

1H NMR ($CDCl_3$) 0.19 - 2.43 (m, 18H, Menthyl), 4.77 (m, 1H, CHO), 6.75 (m, 1H, CHOO), 7.09 - 7.81 (m, 5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 16.3 (CH_3), 20.6 ($\underline{CH}(CH_3)$), 21.9 (CH_3), 23.4 (CH_2), 26.3 (2 x $CH(\underline{CH_3})$), 31.4 (CH_3), 34.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 46.9 (CH), 81.4 (CHO), 84.0 (CHOO), 106.0 (C_{ar}), 110.0 (C_{ar}), 124.9 (C_{ar}), 125.0 (CHN), 127.6 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 152.4 (CO).

1-tert-Butylperoxy-2-(1R)-menthyloxycarbonyl-4-brom-1,2-dihydroisochinolin 73

1H NMR ($CDCl_3$) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 1.19 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.68 (m, 1H, CHO), 6.41 - 6.98 (m, 1H, CHOO), 7.35 - 7.65 (m, 5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 16.3 (CH_3), 20.6 ($\underline{CH}(CH_3)$), 21.9 (CH_3), 23.4 (CH_2), 26.3 (5 x $CH(\underline{CH_3})$), 31.4 (CH_3), 34.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 47.0 (CH), 81.1 (CHO), 83.7 ($OC(\underline{CH_3})$), 84.0 (CHOO),

106.4 (C_{ar}), 109.9 (C_{ar}), 124.9 (C_{ar}), 125.8 (CHN), 127.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 130.1 (C_{ar}), 130.1 (C_{ar}), 152.4 (CO).

¹H NMR (DMSO-D₆) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 4.68 (m, 1H, CHO), 6.41 - 6.98 (m, 1H, CHOO), 7.35 - 7.65 (m, 5H).

Di(2-(1R)-menthyloxycarbonyl-5,8-dibrom-1,2-dihydroisochinolin) peroxid 74

¹H NMR (CDCl₃) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 4.76 (m, 1H, CHO), 6.42 (m, 1H, CH_{ar}), 7.01 (s br, 1H, CHOO), 7.28 (m, 1H, CH_{ar}), 7.37 (m, 1H, CH_{ar}), 7.48 (m, 1H, CH_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃) 16.3 (CH₃), 20.6 (CH(CH₃)), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₃), 26.3 (2 x CH(CH₃)), 31.5 (CH₃), 33.8 (CH₂), 40.1 (CH₂), 46.8 (CH), 81.2 (CHO), 84.0 (CHOO), 106.3 (C_{ar}), 119.4 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 131.4 (C_{ar}), 134.5 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 150.0 (CO).

HRMS (+EI) C₂₀H₂₅Br₂NO₄ ber.: 501,0150 gef.: 501,0150.

1-tert-Butylperoxy-2-(1R)-menthyloxycarbonyl-5,8-dibrom-1,2-dihydroisochinolin 75

¹H NMR (CDCl₃) 0.60 - 2.40 (m, 18H, Menthyl), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.76 (dt, 1H, J=4.5 Hz, J=11.0 Hz), CHO), 6.39 (m, 1H, CH_{ar}), 7.24 (s br, 2H, CH_{ar} / CHOO), 7.33 (d, 1H, J=8.5Hz, CH_{ar}), 7.47 (d, 1H, J=8.5Hz, CH_{ar}).

¹³C NMR (CDCl₃) 16.3 (CH₃), 20.6 (CH(CH₃)), 21.9 (CH₃), 23.4 (CH₃), 26.3 (5 x CH(CH₃)), 31.5 (CH₃), 33.8 (CH₂), 40.1 (CH₂), 46.8 (CH), 81.2 (CHO), 82.6 (C(CH₃)₃), 84.0 (CHOO), 106.3 (C_{ar}), 119.4 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 131.4 (C_{ar}), 134.5 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 150.0 (CO).

1-tert-Butylperoxy-2-methyloxycarbonyl-5-brom-1,2-dihydroisochinolin 76

¹H NMR (CDCl₃) 1.43 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J=40.5Hz), 7.13 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.23 (m br, 1H), 7.34 (m br, 1H), 7.62 (d, 1H, J=8.0Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) 26.3 (3 x C(CH₃)), 53.5 (CH₃), 81.1 (OC(CH₃)₃), 83.7 (COO), 106.7 (C_{ar}), 120.3 (C_{ar}), 125.5 (C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}), n.b. (CO).

¹H NMR (DMSO-D₆) 1.43 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 6.31 (d, 1H, J=7.3Hz), 6.89 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.26 (m br, 1H), 7.59 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.71 (d, 1H, J=8.0Hz).

Perbenzoesäure **86**

In 20 ml Wasser wurden 5 g (0,13 mol) NaOH gelöst und bei unter 10 °C mit 10 g (0,7 Äq., 0,09 mol) H₂O₂ (30 %) und 20 ml Ethanol versetzt. Bei unter 5 °C wurden dann 5 ml (6 g, 0,3 Äq., 0,04 mol) Benzoessäurechlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nun gegen Methylorange mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, der Niederschlag beinahe vollständig durch Wasserzugabe gelöst und anschliessend dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und direkt weiterverwendet.

Perbenzoesäuremethylester **88**

1g (0,025 mol) NaOH wurden mit 0,1 g Bu₄NHSO₄ frisch verrieben und in einem Schlenkkolben bei -50 °C mit der Lösung von **86** versetzt. Nach 1 h wurden in 30 min 2 ml (2,9 g, 0,02 mol) Methyltriflat zugespritzt und das Reaktionsgemisch eine Nacht bei -20 °C aufbewahrt. Aus der Lösung wurde das Produkt säulenchromatographisch isoliert (200 KG, Cyclohexan : Essigester 9:1 – 7:3, R_f = 0,61). 0,66 g (0,004 mol, >90 %).

¹H NMR (CDCl₃) 4.22 (s, 3H), 7.46 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.60 (t, 1H, J=7.4Hz), 7.98 (d, 1H, J=7.1Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) 64.7 (CH₃), 127.2 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 164,0 (CO).

Methylhydroperoxid **78**

0,3 g (2 mmol) **88** wurden in 5 ml Diethylether gelöst, mit 2 ml (2,3 g, 4 mmol) (Bu₄Sn)₂O versetzt und für 16 h bei 0 °C aufbewahrt. Dann wurden bei 0 °C 8 ml Wasser zugegeben und für 10 min CO₂ eingeleitet. Die Phasen wurden getrennt, zweimal mit Diethylether extrahiert und anschliessend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und leicht am Vakuum eingengt (nicht zur Trockne!). Die Lösung zeigte die für Hydroperoxide typische schnelle Anfärbung bei RT mit der DC-Sprühareagenz. Die notwendige Filtrierung durch Kieselgel zur Entfernung von Benzoessäure und der Zinnreagenz führten zur vollständigen Zersetzung.

Experimente zur Peroxidspaltung:

40 mg (0,1 mmol) Peroxid **71** wurden in 5 ml Methanol gelöst und bei 0 °C mit 5 mg (1,3 Äq., 0,13 mmol) NaBH₄ versetzt. Über Nacht wurde bis RT erwärmt. Es fand keine Reaktion statt.

40 mg (0,1 mmol) Peroxid **71** wurden in Chloroform für zwei Tage am Rückfluss gekocht. Es fand keine Reaktion statt.

40 mg (0,1 mmol) Peroxid **71** wurden in 5 ml Essigsäure gelöst, mit 5 mg Pd/C versetzt und unter Wasserstoff über Nacht gerührt. Sodann wurde auf Wasser gegeben, mit NaHCO_{3(aq)} neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 30 mg eines Stoffgemisches erhalten in dem die Zielverbindung nicht identifiziert werden konnte.

40 mg (0,1 mmol) Peroxid **71** wurden in 5 ml Diethylether gelöst, bei 0 °C mit 5 mg (1,3 Äq., 0,13 mmol) LiAlH₄ versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Das Edukt war vollständig zu einem nicht identifizierbarem Gemisch zersetzt worden.

40 mg (0,1 mmol) Peroxid **71** wurden in 5 ml 50 %iger Essigsäure gelöst, mit 35 mg (2,1 Äq., 0,21 mmol) KI versetzt und über Nacht gerührt. Es war eine Braunfärbung zu beobachten. Neben restlichem Edukt konnte nur Isochinolin und Menthol gefunden werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2): Synthese der Vanadiumester

27,5 mmol Vanadiumpentoxid wurden unter Argon mit ca. 1,4 mol (50 Äq.) absolutem Alkohol versetzt und für ca. 15 h Stunden am Rückfluss gekocht. Unter Argon wurde der restliche Feststoff abfiltriert, überschüssiger Alkohol weitgehend abdestilliert und der Rückstand bei vermindertem Druck (ca. 20 mbar) destilliert. Es werden farblose Flüssigkeiten erhalten, die direkt weiterverwendet werden.

Für VO(OiPr)₃ konnten 67 % erhalten werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3): Isochinolinderivat basierte Sauerstoffübertragung

Bei 0 °C wurden 0,4 mmol des Isochinolines in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit Molsieb 4 Å, 0,4 mmol Menthylchloroformiat und 0,4 mmol der Metallverbindung (z.B. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) versetzt. Nach 30 min wurden 0,4 mmol Methylphenylsulfid (bzw. Alken) zugegeben und nach weiteren 30 min 0,44 mmol (1,1 Äq. bzw. entsprechende Vielfache) H_2O_2 als 3 M etherische Lösung. Nach 60 min bzw. 10 min wurde auf 40 ml Wasser gegossen und zweimal mit 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Menthylcarbamat 104

5,12 g (0,033 mol) Menthol wurden in 5,20 ml (2 Äq. 0,066 mol) Trifluoressigsäure vorgelegt und mit 5,40 g (2 Äq. 0,066 mol) Kaliumcyanat (KCNO) in 15 ml Essigsäure bei RT versetzt. Nach zwei Tagen wurden 100 ml Wasser zugegeben und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die 1,90 g Rohprodukt wurden säulenchromatographisch gereinigt (200 g KG, Cyclohexan:Essigester 75:25). 1,43 g (0,007 mol, 21 %).

$R_f = 0,40$

$\text{Sp} = 166\text{ °C}$ (Lit.: 165-166 °C)

EA = C: 66,1; H: 10,3; N: 6,8 (ber.: C: 66,3; H: 10,6; N: 7,0)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.63 - 2.13 (m, 18H); 4.53 (dt, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, $J=10.9\text{Hz}$); 4,85 (s br, 2H)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4): Darstellung der Aminosäurefluoride

In einem 100 ml Kolben wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 2,5 mmol der entsprechenden N-geschützten Aminosäure in 50 ml CH_2Cl_2 suspendiert. Nach Zugabe von 2,5 mmol trockenem Pyridin wurde eine klare Lösung erhalten, die mit Hilfe einer Eis / Kochsalzmischung auf ca. -10 °C gebracht wurde. Zu der Reaktionsmischung wurde 3,125 mmol Cyanurfluorid über ½ h zugetropft. Es wurde weitere 2-3 h bei ca. 0 °C gerührt, wobei die Cyanursäure als weisser Niederschlag ausfiel. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung in 100 ml Eiswasser gegeben. Die Phasen wurden so schnell wie möglich getrennt (die weiter ausfallende Cyanursäure führt sonst zur Bildung einer dicken Suspension und die Phasentrennung wird kaum möglich). Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden farblose Öle erhalten, die nach kurzer Zeit zu weissen Feststoffen kristallisierten.

Aufgrund des aggressiven Verhaltens der hergestellten Fluoride, das eine Beschädigung der Polarimeter-Küvette verursacht, wurde auf Messungen der Drehwerte verzichtet.

(2S)-2(N-Benzoyloxycarbonyl)propansäurefluorid 109

Gemäss AAV 4 wurden 1.115 g (5.00 mmol) N-Z-(L)-alanin, 0.51 ml (0.054 g, 5.00 mmol) Pyridin und 810 mg (6.00 mmol) Cyanurfluorid umgesetzt. Es wurden 1.145 g (5 mmol, 96 %) des Fluorids erhalten.

Farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.43 (d, 3H, $J = 7.5$, CHCH_3), 4.45 (m, 1H, CHCH_3), 5.05 (s, 2H, CH_2), 5.27 (d, 1H, $J = 7.1$, NH), 7.21-7.30 (m, 5H, CH_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16.7 (CHCH_3), 48.5 (d, $J = 62.75$ Hz, CHCH_3), 67.1 (CH_2), 128.2 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 135.6 (C_{ar}), 155.6 (OC(O)N), 163.1 (d, $J = 370.60$ Hz, C(O)F)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): 27.4 (COF)

(2S)-2(N-Benzoyloxycarbonyl)-3-phenylpropansäurefluorid 110

Gemäss AAV 4 wurden 1.495 g (5.00 mmol) N-Z-(L)-Phenylalanin, 0.49 ml (0.046 g, 5.00 mmol) Pyridin und 810 mg (6.00 mmol) Cyanurfluorid umgesetzt. Es wurden 1.484 g (4.93 mmol, 98 %) des Fluorids als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.09 (m, 2H, CHCH_2), 4.74 (m, 1H, CHCH_2), 5.02 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.05-7.26 (m, 11H, 10 CH_{ar} und NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 36.8 (CHCH_2), 53.8 (d, $J = 60.05$ Hz CHCH_2), 67.5 (OCH_2Ph), 127.8 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.6 (2CH_{ar}), 129.1 (2CH_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 129.4 (2CH_{ar}) 134.2 ($\text{OCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 135.6 (C_{ar}), 155.6 (O-CO), 161.9 (d, $J = 369.88$ Hz, COF).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): 30.5 (COF)

Benzyl-(S)-1-(1-(tert-butylperoxy)-5-brom-isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbamat 112

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24 (m, 9H, C(CH₃)₃), 1.60 (d, 3H, J=6.7Hz, (CH₃)), 5.16 (m, 3H, CH, CH₂), 6.72 (d, 1H, J=7.3Hz, (CH_{ar})), 7.37 (m, 8H, (NH, CH_{ar})), 7.51 (t, 1H, J=8.0Hz, (CH_{ar})), 7.99 (t, 1H, J=7.4Hz, (CH_{ar})), 8.20 (d, 1H, J=8.5Hz, (CH_{ar})), 8.55 (d, 1H, J=5.9Hz, (CH_{ar})).

¹³C-NMR (CDCl₃): 18.5 (CH₃), 26.3 (3 x C(CH₃)), 47.8 (CH), 66.8 (CH₂), 80.5 (OC(CH₃)), 82.0 (CHOO), 119.3 (C_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 124.0 (CHN), 126.1 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 135.6 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 142.6 (C_{ar}), 155.8 (CO), 160.7 (CO).

Benzyl-(S)-1-(1-(tert-butylperoxy)-5-brom-isochinolin-2(1H)-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylcarbamat 113

Keine eindeutigen NMR-Daten bestimmbar.

L-Prolinmethylester 121

9,6 g (83 mmol) L-Prolin **119** wurden in 150 ml Methanol gelöst. Bei 0 °C wurden 9,4 ml (127 mmol) Thionylchlorid langsam zugegeben und unter selbstständigem Auftauen über Nacht belassen. Überschüssiges Methanol und Thionylchlorid wurden dann im Vakuum entfernt und der klare ölige Rückstand noch zweimal mit Ether gewaschen. Das Salz wurde in 60 ml Wasser gelöst, mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gemacht und zehnmal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. 10,2 g (79 mmol, 95 %)

Diketopiperazin 53 (cyclo(-L-Prolin-L-prolin))

10,2 g (79 mmol) L-Prolinmethylester **121** wurden in einem Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure für drei Wochen unter Lichtausschluss stehen gelassen. Die gebildeten nadel-förmigen Kristalle wurden von der Mutterlauge abgesaugt und mit wenig eiskaltem absolutem Ether gewaschen. 5,5 g (28 mmol, 71 %).

Zur Erhöhung der Reinheit wurde im Allgemeinen bei 10-2 mbar und 130°C sublimiert (93 %).

Fp = 148 °C

$[\alpha]_D^{20} = -153,3^\circ$ (c = 1, CHCl₃, Lit-137,2 °)

¹H NMR (CDCl₃) 1.82 - 2.37 (m, 8H, CH₂CH₂), 3.53 (dd, 4H, J=5.6Hz, J=8.6Hz, NCH₂), 4.17 (t, 2H, J=8.1Hz, CH).

¹³C NMR (CDCl₃) 23.3 (NCH₂CH₂), 27.7 (CHCH₂), 45.2 (NCH₂), 60.5 (CH), 166.4 (CO).

Alternatives Experiment zu Herstellung von **53**

In einer trockenen Soxhletapparatur wurden 5 g (43 mmol) L-Prolin **119** und 0,153 g (2 mol %, 0,87 mmol) (3,4,5-Trifluorophenyl)boronsäure **120** in Anisol vorgelegt. Die Soxhlethülse wurde mit Calciumhydrid befüllt und es wurde zwei Tage am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit 1 M Salzsäure und NaCl_{aq,ges} gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es wurden 2,3 g Rohprodukt erhalten, welche nach Sublimation (10⁻² mbar und 130°C) 1,93 g (9,94 mmol, 40 %) Produkt ergaben $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$ (c = 1, CHCl₃, Lit-137,2 °)

Diketopiperazinhydroperoxid **54**

0,75 g (3,9 mmol) Diketopiperazin **53** (cyclo(-L-Prolin-L-Prolin)) und 0,1 g (15 mol %) Benzophenon wurden in 30 ml destilliertem Essigester in einem mit Watte verschlossenen Erlenmeyerkolben für drei Wochen im Labor stehengelassen. Es fielen feine Kristallnadeln aus. Das gesamte Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt (150 g KG, Essigester:Ethanol 95:5) um neben zahlreichen Peroxidspuren die Zielsubstanz rein zu erhalten. 0,30 g (3,9 mmol, 34 %)

Rf = 0,29

Sp: 146°C unter Zersetzung(Blasenbildung)

$[\alpha]_D^{20} = -132^\circ$ (c = 1, CHCl₃, Lit-126°)

HRMS (+ESI) = 227,1033 (C₁₀H₁₅N₂O₄, ber.: 227,1026); 249,0850 (C₁₀H₁₄N₂O₄²³Na, ber.: 249,0846)

¹H NMR (CDCl₃) 1.78 - 2.47 (m, 8H), 3.64 (m, 4H, NCH₂), 4.54 (m, 1H, CH), 11.40 (s, 1H, OOH).

¹³C NMR (CDCl₃) 20.5 (NCH₂CH₂), 22.4 (NCH₂CH₂), 28.6 (OOCCH₂), 33.0 (CHCH₂), 45.1 (NCH₂), 45.4 (NCH₂), 61.2 (CH), 98.1 (COO), 162.9 (CO), 168.8 (CO).

Alternative Experimente zu Herstellung von **54**

0,1 g cyclo(-L-Prolin-L-Prolin) **53** und 0,2 g (20 mol %) Benzophenon wurden in 250 ml Essigester gelöst in einer Standard-(UV-VIS)-Bestrahlungsapparatur unter lebhafter Sauerstoffeinleitung intensivem Licht ausgesetzt. Nach Entfernung des Lösemittels im Vakuum wurden 1,9 g Rohprodukt erhalten. Das gesamte Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt (250 g KG, Essigester:Ethanol 95:5) um neben zahlreichen Peroxidspuren die Zielsubstanz rein zu erhalten. 0,205 g (0,91 mmol, 18 %).

R_f = 0,27

0,50 g (2,6 mmol) cyclo(-L-Prolin-L-Prolin) **53** und 0,06 g (15 mol %) AIBN wurden in 50 ml Benzol gelöst und in einem Autoklaven unter 5 bar O₂ für 27 h auf 80 °C erhitzt und weitere 48 h bei 25 °C gehalten. Das gesamte Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt (150 g KG, Essigester:Ethanol 95:5) um neben zahlreichen Peroxidspuren die Zielsubstanz zu erhalten. 0,26 g (1,2 mmol, 46 %).

0,260 g (1,33 mmol) cyclo(-L-Prolin-L-Prolin) **53** und 0,03 g (15 mol %) AIBN wurden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Sauerstoffeinleitung 8 h am Rückfluss gekocht. Das gesamte Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt (150 g KG, Essigester:Ethanol 95:5) um neben zahlreichen Peroxidspuren die Zielsubstanz zu erhalten. 0,14 g (0,62 mmol, 46 %).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5): Diketopiperazinhydroperoxid basierte Sauerstoffübertragung auf Sulfide und Alkene

0,08 mmol *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxid **54** wurden in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei der angegebenen Temperatur mit 0,04 mmol Ti(OiPr)₄ und 0,04 mmol Sulfid (bzw. Alken) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei der angegebene-

nen Temperatur aufbewahrt. Anschliessend auf 30 ml Wasser mit einem Spritzer Na_2SO_3 Lösung gegeben und zweimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

2-tert-Butyl-naphthochinon 144

1 g (6,3 mmol) Naphthochinon **143**, 1,94 g (3 Äq., 18,9 mmol) Pivalinsäure und 1,07 g (1 Äq., 6,3 mmol) Silbernitrat wurden in 80 ml Wasser und 40 ml Cyclohexan auf 65 °C erhitzt. Dann wurden 2,89 g (2 Äq., 12,7 mmol) Ammoniumperoxodisulfat in 20 ml Wasser in 45 min zuge tropft währenddessen eine grünbraun Färbung eintrat. Es wurde noch 30 min weiter erhitzt und dann über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit dreimal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit $\text{NaHCO}_{3,\text{ges,aq}}$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die 1,38 g Rohprodukt wurden säulenchromatographisch getrennt (230 g KG, Cyclohexan:Essigester 9:1). 0,31 g (1,4 mmol, 23 %)

$R_f = 0,67$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.38 (s, 9H), 6.85 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.06 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 29.4 (3 x CH_3), 35.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.6 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 133.3 (CHCO), 133.5 (C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}), 158.3 (CH), 184.9 (CO), 185.9 (CO).

2-Benzhydryl-naphthochinon 145

4,74 g (0,03 mol) Naphthochinon **143** und 5,52 (0,03 mol) Diphenylcarbinol wurden auf einem heissen Wasserbad in 20 ml Essigsäure gelöst. Sodann mit 1 ml 30 % Schwefelsäure versetzt. Nach 2 h war ein gelber Feststoff ausgefallen. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde abgesaugt, mit Essigsäure gewaschen bis nur noch gelber Feststoff vorlag und dieser nochmal mit wenig Ethanol gewaschen. Die erhaltenen 9,05 g Rohprodukt wurden aus viel absolutem Ethanol umkristallisiert. 8,20 g (0,025 mol, 84 %).

$R_f = 0,7$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 5.86 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.17 - 7.39 (m, 10H), 7.75 (m, 2H), 8.08 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) 50.1 (CH), 126.13 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 137.2 (CHCO), 140.3 (C_{ar}), 153.6 (CCH), 184.3 (CO), 185.3 (CO).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6): Diketopiperazinhydroperoxid basierte Sauerstoffübertragung auf Naphthochinone

0,06 mmol *cis*-Monodiketopiperazinhydroperoxid **54** und 0,06 mmol Naphthochinonderivat wurden in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei der angegebenen Temperatur mit 0,06 mmol DBU versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht (bzw. für die angegebene Zeit) bei der angegebenen Temperatur aufbewahrt. Anschliessend auf 30 ml Wasser gegeben und zweimal mit 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

2-Methyl-naphthochinon-2,3-epoxid **138,142**

¹H NMR (CDCl₃) 1.75 (s, CH₃), 3.88 (s, CHO), 7.94 - 8.13 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃) 14.7 (CH₃), 61.4 (COC), 66.0 (COC), 127.9 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 134.5 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 185.1 (CO), 185.6 (CO).

2-tert-Butyl-naphthochinon-2,3-epoxid **152**

¹H NMR (CDCl₃) 1.36 (s, 9H), 4.11 (s, CHO), 7.33 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃) 21.5 (3 x CH₃), 32.9 (C(CH₃)₃), 58.7 (COC), 86.1 (COC), 128.3 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 191.5 (CO), 192.6 (CO).

2-Benzhydryl-naphthochinon-2,3-epoxid **153**

¹H NMR (CDCl₃) 5.36 (s, 1H, C=CH), 3.57 (s, 1H, CHPh₂), 7.15 - 7.40 (m, 10H), 7.76 (m, 2H), 8.00 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) 47.7 (CHPh₂), 57.4 (CHO), 64.8 (COC), 125.4 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}),

132.6 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 134.5 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 138.4 (C_{ar}), 190.9 (CO), 191.8 (CO).

Literaturverzeichnis

- [1] Ando, Wataru (1992): Organic peroxides, Wiley, Chichester
- [2] Pellissier, H. (2006): Use of chiral sulfoxides in asymmetric synthesis, *Tetrahedron* (Band 62), Nr. 24, Seite 5559-5601
- [3] Fernandez, I. und Khier, N. (2003): Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides, *Chemical Reviews* (Band 103), Nr. 9, Seite 3651-3705
- [4] Difuria, F.; Modena, G. und Seraglia, R. (1984): Synthesis of Chiral Sulfoxides by Metal-Catalyzed Oxidation with Tert-Butyl Hydroperoxide, *Synthesis-Stuttgart*, Nr. 4, Seite 325-326
- [5] Pitchen, P. und Kagan, H. B. (1984): An Efficient Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides, *Tetrahedron Letters* (Band 25), Nr. 10, Seite 1049-1052
- [6] S. Colonna; N. Gaggero; P. Pasta und Ottolina, G. (1995), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, Seite 1123
- [7] Zhao, S. H.; Samuel, O. und Kagan, H. B. (1987): Asymmetric Oxidation of Sulfides Mediated by Chiral Titanium Complexes - Mechanistic and Synthetic Aspects, *Tetrahedron* (Band 43), Nr. 21, Seite 5135-5144
- [8] P. Pitchen; E. Dunach; M.N. Deshmukh und Kagan, H.B. (1984): An Efficient Asymmetric Oxidation of Sulfides to Sulfoxides, *J. Am. Chem. Soc.* (Band 106), Nr. 26, Seite 8188-8193
- [9] De Rosa, M.; Lamberti, M.; Pellicchia, C.; Scettri, A.; Villano, R. und Soriente, A. (2006): An efficient solvent free catalytic oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide catalyzed by a binaphthyl-bridged Schiff base titanium complex, *Tetrahedron Letters* (Band 47), Nr. 40, Seite 7233-7235
- [10] K. Komatsu; Y. Nishibayashi; T. Suguta und Uemura, S. (1992), *Tetrahedron Letters* (Band 33), Seite 5391
- [11] Jia, X. A.; Li, X. S.; Xu, L. J.; Li, Y. M.; Shi, Q. A.; Au-Yeung, T. T. L.; Yip, C. W.; Yao, X. S. und Chan, A. S. C. (2004): Titanium-catalyzed tandem sulfoxidation-kinetic resolution process: A convenient method for higher enantioselectivities and yields of chiral sulfoxide, *Advanced Synthesis & Catalysis* (Band 346), Nr. 7, Seite 723-726
- [12] Massa, A.; Siniscalchi, F. R.; Bugatti, V.; Lattanzi, A. und Scettri, A. (2002): New procedures for the enantioselective oxidation of sulfides under stoichiometric and catalytic conditions, *Tetrahedron: Asymmetry* (Band 13), Nr. 12, Seite 1277-1283
- [13] Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. und Tolstikov, A. G. (2003): Metal complexes in asymmetric oxidation of sulfides, *Russian Journal of Organic Chemistry* (Band 39), Nr. 11, Seite 1537-1552
- [14] Bolm, C.; Kadereit, D. und Valacchi, M. (1997): Enantioselective olefin epoxidation with chiral manganese/1,4,7-triazacyclononane complexes, *Synlett*, Nr. 6, Seite 687-688
- [15] Bolm, C.; Meyer, N.; Raabe, G.; Weyhermuller, T. und Bothe, E. (2000): A novel enantiopure proline-derived triazacyclononane: synthesis, structure and application of its manganese complex, *Chemical Communications*, Nr. 24, Seite 2435-2436
- [16] Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Patel, S. T. und Jasra, R. V. (2001): Enantioselective epoxidation of non-functionalised alkenes using a urea-hydrogen peroxide oxidant and a dimeric homochiral Mn(III)-Schiff base complex catalyst, *Tetrahedron: Asymmetry* (Band 12), Nr. 3, Seite 433-437
- [17] Shi, Y. (2004): Organocatalytic asymmetric epoxidation of olefins by chiral ketones, *Accounts of Chemical Research* (Band 37), Nr. 8, Seite 488-496

- [18] Yang, D. (2004): Ketone-catalyzed asymmetric epoxidation reactions, *Accounts of Chemical Research* (Band 37), Nr. 8, Seite 497-505
- [19] Dalko, P. I. und Moisan, L. (2004): In the golden age of organocatalysis, *Angewandte Chemie-International Edition* (Band 43), Nr. 39, Seite 5138-5175
- [20] Bolm, C. und Legros, J. (2004): Highly enantioselective iron-catalyzed sulfide oxidation with aqueous hydrogen peroxide under simple reaction conditions, *Angewandte Chemie-International Edition* (Band 43), Nr. 32, Seite 4225-4228
- [21] Arends, I. W. C. E. (2006): Metal-catalyzed asymmetric epoxidations of terminal olefins using hydrogen peroxide as the oxidant, *Angewandte Chemie-International Edition* (Band 45), Nr. 38, Seite 6250-6252
- [22] Katsuki, T.; Yamaguchi, T.; Matsumoto, K. und Saito, B. (2007): Asymmetric oxidation catalysis by a chiral Al(salalen) complex: Highly enantioselective oxidation of sulfides with aqueous hydrogen peroxide, *Angewandte Chemie - International Edition* (Band 46), Nr. 25, Seite 4729-4731
- [23] H. Fu; H. Kondo; Y. Ichikawa; G.C. Look und Wong, C-H. (1992): Chloroperoxidase-Catalysed Asymmetric Synthesis, *J. Org. Chem.*, Nr. 57, Seite 7265-7270
- [24] Henbest (1965), *Chem. Soc., Spec. Publ.* (Band 19), Seite 83
- [25] Pirkle, W. H. und Rinaldi, P. L. (1977): Re-Evaluation of Use of Peroxycamphoric Acid as an Asymmetric Oxidizing-Agent, *Journal of Organic Chemistry* (Band 42), Nr. 12, Seite 2080-2082
- [26] Takata, T. und Ando, W. (1986): Asymmetric Oxidation of Sulfides with Optically-Active Hydroperoxides Prepared by Singlet Oxygenation of Thiazolidine Derivatives, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (Band 59), Nr. 4, Seite 1275-1276
- [27] Hoft, E.; Hamann, H. J.; Kunath, A.; Adam, W.; Hoch, U.; Sahamoller, C. R. und Schreier, P. (1995): Enzyme-Catalyzed Kinetic Resolution of Racemic Secondary Hydroperoxides, *Tetrahedron-Asymmetry* (Band 6), Nr. 2, Seite 603-608
- [28] Hamann, H. J.; Hoft, E.; Mostowicz, D.; Mishnev, A.; UrbanczykLipkowska, Z. und Chmielewski, M. (1997): New optically pure sugar hydroperoxides. Synthesis and use for enantioselective oxygen transfer, *Tetrahedron* (Band 53), Nr. 1, Seite 185-192
- [29] Hamann, H. J.; Chmielewski, M.; Mostowicz, D. und Liebscher, J. (2007): Enantioselective epoxidation of 1-hexene with sugar derived hydroperoxides, *Arkivoc*, Seite 17-20
- [30] Mostowicz, D.; Jurczaka, M.; Hamann, H.-J.; Höft, E. und Chmielewski, M. (1998), *Eur. J. Org. Chem.*, Seite 2617
- [31] Adam, W.; Korb, M. N.; Roschmann, K. J. und Saha-Moller, C. R. (1998): Titanium-catalyzed, asymmetric sulfoxidation of alkyl aryl sulfides with optically active hydroperoxides, *Journal of Organic Chemistry* (Band 63), Nr. 10, Seite 3423-3428
- [32] Adam (1993): Enzyme-Catalyzed Asymmetric Synthesis: Kinetic Resolution of Chiral Hydroperoxides by Enantioselective Reduction to Alcohols with Horseradish Peroxidase, *Angewandte Chemie International Edition* (Band 105), Nr. 12, Seite 1737-1739
- [33] Bohe, L. und Kammoun, M. (2004): Design of a highly efficient catalyst for the oxaziridinium-mediated epoxidation of olefins by Oxone (R), *Tetrahedron Letters* (Band 45), Nr. 4, Seite 747-751
- [34] Bohe, L.; Lusinchi, M. und Lusinchi, X. (1999): Oxygen atom transfer from a chiral oxaziridinium salt. Asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins., *Tetrahedron* (Band 55), Nr. 1, Seite 141-154
- [35] Bohe, L.; Lusinchi, M. und Lusinchi, X. (1999): Oxygen atom transfer from a chiral N-alkyl oxaziridine promoted by acid. The asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides., *Tetrahedron* (Band 55), Nr. 1, Seite 155-166

- [36] Lederer, M. (1972): Addition of Hydroperoxides to N-Vinyl Compounds, *Chemische Berichte* (Band 105), Nr. 7, Seite 2169-&
- [37] Machin, P. J. und Sammes, P. G. (1976): Pyrazine Chemistry .8. Oxidations Involving 3-Arylmethylenepiperazine-2,5-Diones, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, Nr. 6, Seite 628-634
- [38] Markham, J. L. und Sammes, P. G. (1979): Pyrazine Chemistry .9. Oxygenation of Pyrazines and Pyrimidines, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, Nr. 7, Seite 1885-1888
- [39] Rozwadowska, M. D. und Brozda, D. (1980): Air Oxidation of Reissert Compounds, *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* (Band 58), Nr. 12, Seite 1239-1242
- [40] Murahashi, S.; Naota, T. und Yonemura, K. (1988): Ruthenium-Catalyzed Cytochrome-P-450 Type Oxidation of Tertiary-Amines with Alkyl Hydroperoxides, *Journal of the American Chemical Society* (Band 110), Nr. 24, Seite 8256-8258
- [41] Synthelabo, S.A. (1985), FR 2564461, FR 84-7465 19840515
- [42] Keay, R. E. und Hamilton, G. A. (1975): Epoxidation of Alkenes and - Hydroxylation of Phenols by an Intermediate in Reaction of Ozone with Alkynes - Possible Model Reactions for Some Flavin-Containing Monooxygenases, *Journal of the American Chemical Society* (Band 97), Nr. 23, Seite 6876-6878
- [43] Kemal, C. und Bruice, T. C. (1979): Transfer of O-2 from a 4a-Hydroperoxyflavin Anion to a Phenolate Ion - Flavin-Catalyzed Dioxygenation Reaction, *Journal of the American Chemical Society* (Band 101), Nr. 6, Seite 1635-1638
- [44] Miller, A. und Bruice, T. C. (1979): Oxidations by a 4a-Hydroperoxyisoalloxazine Hindered in the 9a-Positions and 10a-Positions, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Nr. 20, Seite 896-897
- [45] Miller, A. (1982): A Model for Fad-Containing Mono-Oxygenase - the Oxidation of Thioanisole Derivatives by an Isoalloxazine Hydroperoxide, *Tetrahedron Letters* (Band 23), Nr. 7, Seite 753-756
- [46] Mccapra, F. und Leeson, P. D. (1979): Possible Mechanism for Bacterial Bioluminescence and Luminol Chemi-Luminescence, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Nr. 3, Seite 114-117
- [47] Rebek, J. (1981): Progress in the Development of New Epoxidation Reagents, *Heterocycles* (Band 15), Nr. 1, Seite 517-545
- [48] Rebek, J. und Mccready, R. (1980): Olefin Epoxidation with Alpha-Substituted Hydroperoxides, *Journal of the American Chemical Society* (Band 102), Nr. 17, Seite 5602-5605
- [49] Rebek, J.; Mccready, R. und Wolak, R. (1980): Olefin Epoxidation with Alpha-Hydroperoxides of Esters, Amides, Ketones, and Nitriles, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Nr. 15, Seite 705-706
- [50] Schmidt, U. und Hausler, J. (1976): Radical Oxidation of Amino-Acid Derivatives, *Angewandte Chemie-International Edition in English* (Band 15), Nr. 8, Seite 497-498
- [51] Hausler, J.; Jahn, R. und Schmidt, U. (1978): Amino-Acids and Peptides .24. Radically and Photochemically Initiated Oxidation of Amino-Acid Derivatives, *Chemische Berichte-Recueil* (Band 111), Nr. 1, Seite 361-366
- [52] Ohler, E.; Schmidt, U.; Tataruch, F. und Poisel, H. (1972): Studies in Synthesis of Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, and Chaetocin .4. Preparation of Epidithio-L-Prolyl-L-Proline Anhydride, *Chemische Berichte-Recueil* (Band 105), Nr. 2, Seite 635-&
- [53] Ohler, E.; Tataruch, F. und Schmidt, U. (1973): Amino-Acids and Peptides .6. Studies in Synthesis of Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin, and Verticillin .6. Nu-

cleophilic Introduction of Sulfur Functions Via Sulfones and Hydroxy Derivatives of Cyclic Dipeptides (Dioxopiperazines), *Chemische Berichte* (Band 106), Nr. 1, Seite 165-176

[54] Ohler, E.; Tataruch, F. und Schmidt, U. (1973): Amino-Acids and Peptides .7. Studies in Synthesis of Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin, and Verticillin .7. Introduction of Oxygen Functions in Prolyl-Proline Anhydride with Lead-Tetraacetate - New Way to Epidithioprolyl-Proline Anhydride, *Chemische Berichte-Recueil* (Band 106), Nr. 2, Seite 396-398

[55] Ohler, E.; Tataruch, F. und Schmidt, U. (1973): Amino-Acids and Peptides .6. Studies in Synthesis of Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, Chaetocin, and Verticillin .6. Nucleophilic Introduction of Sulfur Functions Via Sulfones and Hydroxy Derivatives of Cyclic Dipeptides (Dioxopiperazines), *Chemische Berichte-Recueil* (Band 106), Nr. 1, Seite 165-176

[56] Poisel, H. und Schmidt, U. (1972): Studies in Synthesis of Antibiotics Gliotoxin, Sporidesmin, Aranotin, and Chaetocin .3. Introduction of Alkyl-Groups and Sulfur Functions into 3-Positions and 6-Positions of 2.5-Dioxopiperazines by Electrophilic Substitutions, *Chemische Berichte-Recueil* (Band 105), Nr. 2, Seite 625-&

[57] Williams, R. M. und Dung, J. S. (1985): Unusual Bridgehead Hydroxylations Via Selenoxides - Evidence for Bridgehead Carbocations, *Tetrahedron Letters* (Band 26), Nr. 1, Seite 37-38

[58] Reissert, A. (1905): On the inauguration of the benzoyl groups in tertiary cyclical bases. (II. Announcement.), *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (Band 38), Seite 3415-3435

[59] Sieck, O. (2003): Synthese und Reaktionsverhalten chiraler Reissert-Verbindungen, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

[60] Blumenthal, Haiko (2004): Stereoselektive Synthese von N-Acylaminohydroperoxiden und -peroxiden, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

[61] Gordon, M. und Pearson, D. E. (1964): Swamping Catalyst Effect .6. Halogenation of Isoquinoline + Quinoline, *Journal of Organic Chemistry* (Band 29), Nr. 2, Seite 329-&

[62] Gomtsyan, A.; Bayburt, E. K.; Schmidt, R. G.; Zheng, G. Z.; Perner, R. J.; Didomenico, S.; Koenig, J. R.; Turner, S.; Jinkerson, T.; Drizin, I.; Hannick, S. M.; Macri, B. S.; McDonald, H. A.; Honore, P.; Wismer, C. T.; Marsh, K. C.; Wetter, J.; Stewart, K. D.; Oie, T.; Jarvis, M. F.; Surowy, C. S.; Faltynek, C. R. und Lee, C. H. (2005): Novel transient receptor potential vanilloid 1 receptor antagonists for the treatment of pain: Structure-activity relationships for ureas with quinoline, isoquinoline, quinazoline, phthalazine, quinoxaline, and cinnoline moieties, *Journal of Medicinal Chemistry* (Band 48), Nr. 3, Seite 744-752

[63] Brown, W. D. und Gouliaev, A. H. (2002): Bromination of isoquinoline, quinoline, quinazoline and quinoxaline in strong acid, *Synthesis-Stuttgart*, Nr. 1, Seite 83-86

[64] Bender, C. (2007): Stereoselektive Synthese neuartiger 1,2-Dihydroisochinoline als Vorstufen für die Alkaloidsynthese, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

[65] Gibson, H. W.; Berg, M. A. G.; Dickson, J. C.; Lecavalier, P. R.; Wang, H. und Merola, J. S. (2007): Diastereomeric reissert compounds of isoquinoline and 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline in stereoselective Synthesis, *Journal of Organic Chemistry* (Band 72), Nr. 15, Seite 5759-5770

[66] Davies, Alwyn G. (1961): *Organic Peroxides*, Butterworths, London

[67] Swern, Daniel (1970): *Organic Peroxides* (Band I-III), Wiley, New York

[68] E.G.E.Hawkins (1961), SPON LTD, London

[69] Baeyer, A. und Villiger, V. (1900): Diaethyl-peroxyde, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (Band 33), Seite 3387-3393

- [70] Baeyer, A. und Villiger, V. (1901): On ethyl-hydroperoxide., *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (Band 34), Seite 738-749
- [71] Rieche, A. (1929): On methyl-ethyl-peroxide and refractometric investigations on alkyl-peroxides (2nd announcement on alkyl peroxides), *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (Band 62), Seite 218-225
- [72] Rieche, A. (1928): Concerning dimethyl peroxide, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (Band 61), Seite 951-956
- [73] Rieche, A. und Hitz, F. (1929): On monomethyl-hydroperoxide. (III. Announcement on alkyl peroxides.), *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (Band 62), Seite 2458-2474
- [74] Rieche, A. und Bischoff, C. (1961): Alkylperoxyde .26. Die Umacetalisierung Von Acetalen Mit Wasserstoffperoxyd, Eine Allgemein Anwendbare Methode Zur Darstellung Von Alpha-Hydroperoxy-Dialkylathern (Atherhydroperoxyde), *Chemische Berichte-Recueil* (Band 94), Nr. 10, Seite 2722-2726
- [75] Baj, S. und Chrobok, A. (2000): Alkylation of peroxyacids as a new method of peroxyester synthesis, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, Nr. 16, Seite 2575-2576
- [76] Baj, S. und Chrobok, A. (2001): A new method for the synthesis of primary hydroperoxides. A useful application of bis(tributyltin) oxide in the hydrolysis of peroxyesters, *Synlett*, Nr. 5, Seite 623-624
- [77] C.D. Beard und Baum, K. (1974): Reactions of Silver Perchlorate an of Silver Triflate with Alkyl Iodides, *J. Org. Chem.* (Band 39), Nr. 26, Seite 3875-3877
- [78] Moyer, J. R. und Manley, N. C. (1964): Improved Synthesis of Peroxybenzoic Acid, *Journal of Organic Chemistry* (Band 29), Nr. 7, Seite 2099-&
- [79] Autorenkollektiv (1996): *Organikum*, 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig
- [80] Salomon, C. J.; Mata, E. G und Mascaretti, O. A. (1994): Scope and Mechanism of Deprotection of Carboxylic Esters by Bis(Tributyltin) Oxide, *Journal of Organic Chemistry* (Band 59), Nr. 24, Seite 7259-7266
- [81] Furlan, R. L. E.; Mata, E. G und Mascaretti, O. A. (1998): Efficient, non-acidolytic method for the selective cleavage of N-Boc amino acid and peptide phenacyl esters linked to a polystyrene resin, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, Nr. 2, Seite 355-358
- [82] Tarczay, G.; Magyarfalvi, G. und Vass, E. (2006): Towards the determination of the absolute configuration of complex molecular systems: Matrix isolation vibrational circular dichroism study of (R)-2-amino-1-propanol, *Angewandte Chemie-International Edition* (Band 45), Nr. 11, Seite 1775-1777
- [83] Page, P. C. B.; Buckley, B. R.; Appleby, L. F. und Alsters, P. A. (2005): Highly efficient catalysts for epoxidation mediated by iminium salts, *Synthesis*, Nr. 19, Seite 3405-3411
- [84] Biscoe, M. R. und Breslow, R. (2005): Oxaziridinium salts as hydrophobic epoxidation reagents: Remarkable hydrophobically-directed selectivity in olefin epoxidation, *Journal of the American Chemical Society* (Band 127), Nr. 31, Seite 10812-10813
- [85] Hartung, J. und Greb, M. (2002): Transition metal-catalyzed oxidations of bishomoallylic alcohols, *Journal of Organometallic Chemistry* (Band 661), Nr. 1-2, Seite 67-84
- [86] Greb, M.; Hartung, J.; Kohler, F.; Spehar, K.; Kluge, R. und Csuk, R. (2004): The (Schiff base)vanadium(v) complex catalyzed oxidation of bromide - A new method for the in situ generation of bromine and its application in the synthesis of functionalized cyclic ethers, *European Journal of Organic Chemistry*, Nr. 18, Seite 3799-3812
- [87] Hartung, J.; Drees, S.; Greb, M.; Schmidt, P.; Svoboda, I.; Fuess, H.; Murso, A. und Stalke, D. (2003): (Schiff-base)vanadium(v) complex-catalyzed oxidations of substituted

bis(homoallylic) alcohols - Stereoselective synthesis of functionalized tetrahydrofurans, *European Journal of Organic Chemistry*, Nr. 13, Seite 2388-2408

[88] Bolm, C. (2003): Vanadium-catalyzed asymmetric oxidations, *Coordination Chemistry Reviews* (Band 237), Nr. 1-2, Seite 245-256

[89] Funk, H.; Weiss, W. und Zeising, M. (1958): Die Umsetzungen Von Vanadinoxotrichlorid Mit Organischen Substanzen, *Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie* (Band 296), Nr. 1-6, Seite 36-45

[90] Prandtl, W. und Hess, L. (1913): On vanadium acid esters, *Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie* (Band 82), Nr. 1, Seite 103-129

[91] Drago, C.; Caggiano, L. und Jackson, R. F. W. (2005): Vanadium-catalyzed sulfur oxidation/kinetic resolution in the synthesis of enantiomerically pure alkyl aryl sulfoxides, *Ange wandte Chemie-International Edition* (Band 44), Nr. 44, Seite 7221-7223

[92] Q. Zeng; H. Wang; T. Wang; Y. Cai; W. Weng und Zhao, Y. (2005): Vanadium-Catalysed Enantioselective Sulfoxidation, *Adv. Synth. Catal.* (Band 347), Seite 1933-1936

[93] Vedejs, E. und Jure, M. (2005): Efficiency in nonenzymatic kinetic resolution, *Ange wandte Chemie-International Edition* (Band 44), Nr. 26, Seite 3974-4001

[94] Sawaki, Y. und Ogata, Y. (1981): Nucleophilic Oxygen Atom Transfer-Reactions by Persulfoxide and Persulfone, *Journal of the American Chemical Society* (Band 103), Nr. 19, Seite 5947-5948

[95] Loev, B. und Kormendy, M. F. (1963): An Improved Synthesis of Carbamates, *Journal of Organic Chemistry* (Band 28), Nr. 12, Seite 3421-&

[96] Taddei, M. und Ricci, A. (1986): Electrophilic Hydroxylation with Bis(Trimethylsilyl) Peroxide - a Synthon for the Hydroxyl Cation, *Synthesis-Stuttgart*, Nr. 8, Seite 633-635

[97] Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H. und Bienert, M. (1996): Peptide synthesis via amino acid halides, *Accounts of Chemical Research* (Band 29), Nr. 6, Seite 268-274

[98] Carpino, L. A. und Mansour, E. S. M. E. (1992): Protected Beta-Aspartic and Gamma-Aspartic and Glutamic-Acid Fluorides, *Journal of Organic Chemistry* (Band 57), Nr. 23, Seite 6371-6373

[99] Carpino, L. A.; Mansour, E. S. M. E. und Elfaham, A. (1993): Bis(Boc) Amino-Acid Fluorides as Reactive Peptide Coupling Reagents, *Journal of Organic Chemistry* (Band 58), Nr. 15, Seite 4162-4164

[100] Potvin, P. G. und Fieldhouse, B. G. (1999): On the structure of the Kagan-Modena catalysts for asymmetric oxidation of sulfides, *Tetrahedron: Asymmetry* (Band 10), Nr. 9, Seite 1661-1672

[101] Ishihara, Kazuaki (2002): (3,4,5-Trifluorophenyl)boronic acid-catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines, *Organic Syntheses* (Band 79), Seite 176-184

[102] Boruah, A.; Rao, I. N.; Nandy, J. P.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. und Iqbal, J. (2003): Synthesis of a novel cis-proline-derived cyclic type VI beta-turn mimic via ring-closing metathesis, *Journal of Organic Chemistry* (Band 68), Nr. 12, Seite 5006-5008

[103] Kienle, M.; Argyrakis, W.; Baro, A. und Laschat, S. (2008): Diketopiperazine-derived hydroperoxides, *Tetrahedron Letters* (Band 49), Seite 1971-1974

[104] Neimann, K. und Neumann, R. (2000): Electrophilic activation of hydrogen peroxide: Selective oxidation reactions in perfluorinated alcohol solvents, *Organic Letters* (Band 2), Nr. 18, Seite 2861-2863

[105] Jin, Shangde (2000): Application of 3-Ylidene-2,5-piperazinediones in Stereoselective Syntheses of Natural Product Analogues, *Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin*

- [106] Mutschler, Ernst (1996): Arzneimittelwirkungen, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- [107] Peter Karlson, Detlef Doenecke, Jan Koolman (1994): Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 14. Auflage, Thieme, Stuttgart
- [108] Arai, S.; Oku, M.; Miura, M. und Shioiri, T. (1998): Catalytic asymmetric epoxidation of naphthoquinone derivatives under phase-transfer catalyzed conditions, *Synlett*, Nr. 11, Seite 1201-+
- [109] Berkessel, A.; Guixa, M.; Schmidt, F.; Neudorfl, J. M. und Lex, J. (2007): Highly enantioselective epoxidation of 2-methylnaphthoquinone (vitamin K-3) mediated by new Cinchona alkaloid phase-transfer catalysts, *Chemistry-a European Journal* (Band 13), Nr. 16, Seite 4483-4498
- [110] Jew, S.; Lee, J. H.; Jeong, B. S.; Yoo, M. S.; Kim, M. J.; Lee, Y. J.; Lee, J.; Choi, S. H.; Lee, K.; Lah, M. S. und Park, H. (2005): Highly enantioselective epoxidation of 2,4-diarylenones by using dimeric cinchona phase-transfer catalysts: Enhancement of enantioselectivity by surfactants, *Angewandte Chemie-International Edition* (Band 44), Nr. 9, Seite 1383-1385
- [111] Kosnik, W.; Stachulski, A. V. und Chmielewski, M. (2005): New stable anomeric hydroperoxides derived from 2-deoxysugars; enantioselective epoxidation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone, *Tetrahedron: Asymmetry* (Band 16), Nr. 11, Seite 1975-1981
- [112] Dwyer, C. L.; Gill, C. D.; Ichihara, O. und Taylor, R. J. K. (2000): The enantioselective epoxidation of quinones using sugar hydroperoxides, *Synlett*, Nr. 5, Seite 704-706
- [113] Bundu, A.; Berry, N. G.; Gill, C. D.; Dwyer, C. L.; Stachulski, A. V.; Taylor, R. J. K. und Whittall, J. (2005): The design and synthesis of novel anomeric hydroperoxides: influence of the carbohydrate residue in the enantioselective epoxidation of quinones, *Tetrahedron-Asymmetry* (Band 16), Nr. 1, Seite 283-293
- [114] Jacobsen, N. und Torssell, K. (1972): Alkylation of Quinones with Radicals - Generation of Radicals in Redox Reactions, *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* (Band 763), Nr. Nsep, Seite 135-&
- [115] Pluim, H. und Wynberg, H. (1980): Catalytic Asymmetric Induction in Oxidation Reactions - Synthesis of Optically-Active Epoxynaphthoquinones, *Journal of Organic Chemistry* (Band 45), Nr. 12, Seite 2498-2502
- [116] R. Möhlau und Klopfer, V. (1899), *Chem. Ber.* (Band 32), Seite 2148-2159
- [117] Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H. G. und Saha-Moller, C. R. (2002): Asymmetric Weitz-Scheffer epoxidation of α,β -enones by optically active hydroperoxides: Control of enantioselectivity through metal-coordinated or hydrogen-bonded templates, *European Journal of Organic Chemistry*, Nr. 4, Seite 630-639
- [118] Watanabe, L. A.; Haranaka, S.; Jose, B.; Yoshida, M.; Kato, T.; Moriguchi, M.; Soda, K. und Nishino, N. (2005): An efficient access to both enantiomers of pipecolic acid, *Tetrahedron-Asymmetry* (Band 16), Nr. 4, Seite 903-908
- [119] Perrin, D. D. und Armarego, W. L. F. (1996): Purification of laboratory chemicals, 4th. Auflage, Butterworth-Heinemann,, Oxford, ISBN: 0750637617 (pbk)

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Berlin, den 28.10.2008

.....

Dipl.-Chem. Haiko Blumenthal